

世界知的所有権機関

国際事務局



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

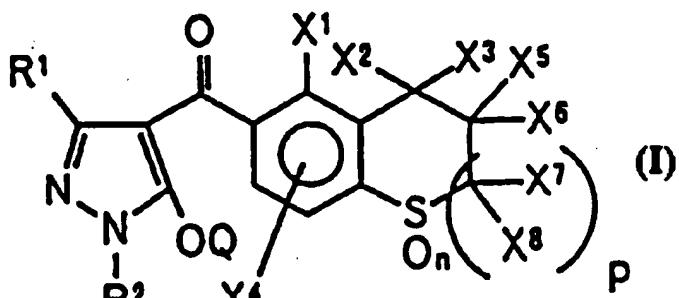
(51) 国際特許分類6 C07D 409/06, A01N 43/56		A1	(11) 国際公開番号 WO96/25412
			(43) 国際公開日 1996年8月22日(22.08.96)
(21) 国際出願番号 (22) 国際出願日	PCT/JP96/00298 1996年2月13日(13.02.96)		(81) 指定国 AL, AM, AU, BB, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KG, KR, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, UZ, VN, ARIPO特許(KE, LS, MW, SD, SZ, UG), ユーラシア特許(AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
(30) 優先権データ 特願平7/24102 1995年2月13日(13.02.95) JP			
(71) 出願人 出光興産株式会社(IDEIMITSU KOSAN CO., LTD.)[JP/JP] 〒100 東京都千代田区丸の内三丁目1番1号 Tokyo, (JP)		添付公開書類	国際調査報告書
(72) 発明者 那須野一郎(NASUNO, Ichiro) 坂本雅司(SAKAMOTO, Masashi) 中村和史(NAKAMURA, Kazufumi) 小池和好(KOIKE, Kazuyoshi) 〒299-02 千葉県袖ヶ浦市上泉1280番地 出光興産株式会社内 Chiba, (JP)			
(74) 代理人 弁理士 中村静男, 外(NAKAMURA, Shizuo et al.) 〒110 東京都台東区東上野1丁目25番12号 熊切ビル2階 Tokyo, (JP)			

(54) Title : PYRAZOLE DERIVATIVES

(54) 発明の名称 ピラゾール誘導体

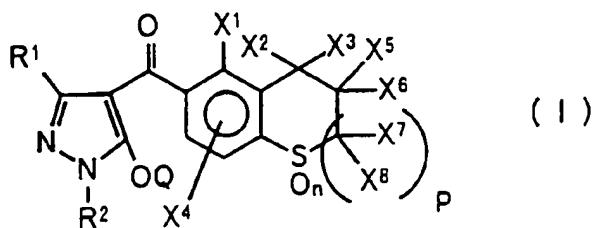
(57) Abstract

Novel pyrazole derivatives represented by general formula (I) or salts thereof, and herbicides containing the same as the active ingredient capable of selectively controlling in a small dose both of gramineous and herbaceous weeds by both of foliage and soil treatments without damaging useful crops such as corn, wheat and barley, wherein R¹, R², X¹, X², X³, X⁴, X⁵, X⁶, X⁷, X⁸ and n are each as defined in claim 1.



(57) 要約

トウモロコシ、小麦、大麦等の有用作物には薬害を及ぼさず、イネ科雑草および広葉雑草の両者を茎葉処理、土壤処理のいずれの処理においても低薬量で選択的に防除可能な、式 (I)



(式中のR¹、R²、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、X⁶、X⁷、X⁸およびnは請求項1に記載のとおりである)で表わされる新規ピラゾール誘導体またはその塩、およびこれらを有効成分とする除草剤。

情報としての用途のみ
PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AL	アルバニア	DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド
AM	アルメニア	DK	デンマーク	LK	セントルシア	PT	ポルトガル
AT	オーストリア	ES	エストニア	LR	スリランカ	RO	ルーマニア
AU	オーストラリア	ES	スペイン	LS	リベリア	RU	ロシア連邦
AZ	アゼルバイジャン	FR	フランス	LT	レソト	SD	スードアン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GA	ガボン	LU	ルクセンブルク	SE	スウェーデン
BB	バルバドス	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	SG	シンガポール
BE	ベルギー	GE	グルジア	MC	モナコ	SI	スロバキア
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MD	モルドバ共和国	SK	スロヴァキア
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MG	マダガスカル	SN	セネガル
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	MK	マケドニア旧ユーゴスラ	SZ	スウェーデン
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	ML	マリア共和国	TD	チад
CA	カナダ	IS	イスラエル	MN	モンゴル	TG	トジゴ
CF	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MR	モーリタニア	TJ	タジキスタン
CG	コンゴ	JP	日本	MW	モーリシャス	TM	トルクメニスタン
CH	スイス	KE	ケニア	MX	メキシコ	TR	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボアール	KG	キルギスタン	NE	ニジェール	TT	トクサンダーライナ
CM	カメルーン	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	UA	ウクライナ
CN	中国	KR	大韓民国	NO	ノルウェー	US	アメリカ合衆国
CU	キューバ	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン
CZ	チェコ共和国					VN	ヴィエトナム

明月糸田書

ピラゾール誘導体

技術分野

本発明は、新規ピラゾール誘導体、このピラゾール誘導体を有効成分とする除草剤およびこのピラゾール誘導体を製造するために好適な中間体に関する。

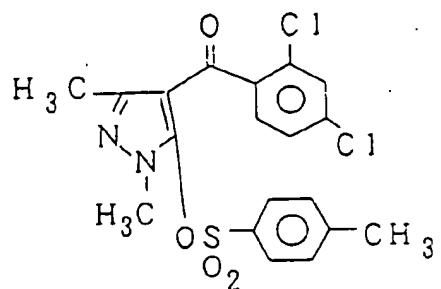
背景技術および発明が解決しようとする課題

雑草防除作業の省力化や農園芸作物の生産性向上にとって、除草剤は極めて重要な薬剤であり、そのため長年にわたって除草剤の研究開発が積極的に行われ、現在多種多様な薬剤が実用化されている。しかし、今日においてもさらに卓越した除草特性を有する新規薬剤、特に栽培作物に薬害を及ぼすことなく、対象雑草のみを選択的に、かつ低薬量で防除しうる薬剤の開発が望まれている。

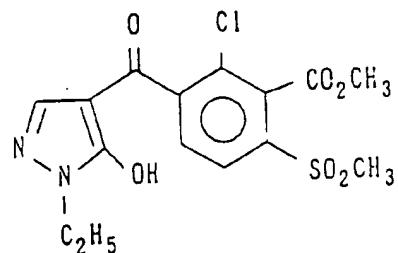
従来、トウモロコシなどの栽培時には、トリアジン系除草剤であるアトラジンや、酸アニリド系除草剤であるアラクロールおよびメトラクロールが用いられてきたが、アトラジンはイネ科雑草に対する活性が低く、アラクロール、メトラクロールは逆に広葉雑草に対する活性が低い。したがって現在のところ、単一の薬剤でイネ科および広葉の雑草を一度に防除することは困難である。さらに、これらの除草剤は高薬量を必要とし、環境問題上好ましくない。

また、水田には水稻とともに、種々の雑草、例えばノビエなどの一年生イネ科雑草、タマガヤツリなどの一年生カヤツリグサ科雑草、コナギ、キカシグサなどの一年生広葉雑草、ウリカワ、ヒルムシロ、ヘラオモダカ、ホタルイ、マツバイ、ミズガヤツリ、クログワイ、オモダカ、セリなどの多年生雑草が生育することが知られており、これらの雑草を、水稻に薬害を与えずに、しかも環境汚染の問題から小量の散布で効率よく除草することが稻作にとって極めて重要である。一般にノビエに対して高い除草活性を有する薬剤は水稻に薬害を与え易いことが知られているが、イネ科雑草であるノビエに対して高い除草活性を示しかつ水稻とノビエとの属間選択性に優れた薬剤の開発が、特に重要な課題となっている。

ところで、特定の4-ベンゾイルピラゾール誘導体が除草活性を有することは、公知であり（特開昭63-122672号、同63-122673号、同63-170365号、特開平1-52759号、同2-173号、同2-28886号公報など）、現在市販されている除草剤としては下記化学式で示されるピラゾレートがある。



また、上記の公報に記載の4-ベンゾイルピラゾール誘導体の代表例である(A)（特開平2-173号公報中の化合物No. 35）の化学式を以下に示す。
化合物(A)：特開平2-173号公報記載の化合物No.35

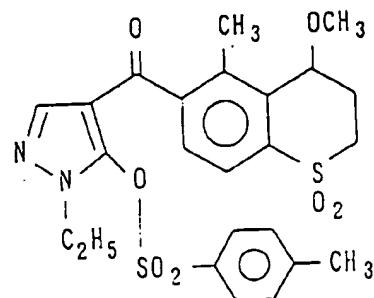


しかし、これらの4-ベンゾイルピラゾール誘導体は、除草活性を有するものの、実用的には不十分であり、とりわけノビエ、エノコログサ等のイネ科雑草に対する除草活性は著しく劣っている。また、水田用除草剤として用いた場合には、水稻とイネ科雑草との間での選択性が悪いため、水稻に薬害を与えるおそれがある。

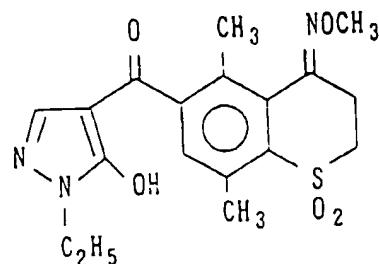
そこで、本発明者らはチオクロマン環を有するピラゾール誘導体を提案し、既

に特許出願を行っている（特願平4-185526号及び国際公開WO 93/18031号公報）。これらの先行出願明細書中に記載の化合物の代表例（B）及び（C）を以下に示す。

化合物（B）：国際公開WO 93/18031号公報記載の化合物No.66



化合物（C）：特願平4-185526号公報記載の化合物No.b-3

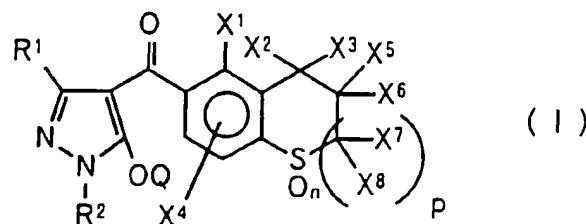


しかしながら、これらの化合物は高い除草活性を有するが、水稻に対する安全性の点で改善の余地を残すものである。

本発明は、上記実情に鑑みてなされたものであって、その目的とするところは、トウモロコシ、水稻等の作物に対する薬害がなく、広範な畠地雑草および水田雑草、特に水田におけるノビエを低薬量で防除できるピラゾール誘導体およびそれを用いた除草剤、さらにはこのピラゾール誘導体を得るための中間体を提供することにある。

発明の開示

本発明は、式 (I)



{式中、

R¹は水素原子またはC¹～C₄アルキル基であり；

R²はC¹～C₄アルキル基であり；

X¹は水素原子、ハロゲン原子およびC¹～C₄アルキル基からなる群から選ばれる1種であり；

X²、X³、X⁵、X⁶、X⁷およびX⁸は、それぞれ独立して水素原子またはC¹～C₄アルキル基であるか、またはX²とX⁵またはX⁵とX⁷が互いに結合して不飽和結合を形成することができ；

X⁴は水素原子、ハロゲン原子およびC¹～C₄アルキル基からなる群から選ばれる1種であり；

Qは水素原子または式-A-Bで表される基

[式中、

Aは-SO₂-基、-CO-基および-CH₂CO-基からなる群から選ばれる1種であり、

BはC¹～C₈アルキル基、C₃～C₈シクロアルキル基および式 (V)



(式中、Yはハロゲン原子、ニトロ基、C¹～C₄アルキル基、C¹～C₄アルコキシ基およびC¹～C₄ハロアルキル基からなる群から選ばれる1種であり、mは0、

1または2の整数を表す。)からなる群から選ばれる1種であり]であり;

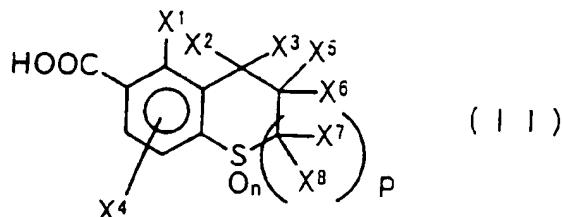
nは0、1または2であり;

pは0または1を表す。

但し、 X^2 および X^3 が同時に $C_1 \sim C_4$ アルキル基であって、かつpが1であるときに、 X^5 、 X^6 、 X^7 および X^8 が同時に水素原子である場合を除く。}で表されるピラゾール誘導体またはその塩を第一の要旨とする。

また、本発明は、上記式(I)で示されるピラゾール誘導体および/またはその塩を有効成分とする除草剤を第二の要旨とする。

さらに、本発明は、上記式(I)で示されるピラゾール誘導体を製造するために有用な式(II)



{式中、

X^1 はハロゲン原子または $C_1 \sim C_4$ アルキル基であり;

X^2 、 X^3 、 X^5 、 X^6 、 X^7 および X^8 は、それぞれ独立して水素原子または $C_1 \sim C_4$ アルキル基であるか、または X^2 と X^5 または X^5 と X^7 が互いに結合して不飽和結合を形成することができ;

X^4 は水素原子、ハロゲン原子および $C_1 \sim C_4$ アルキル基からなる群から選ばれる1種であり;

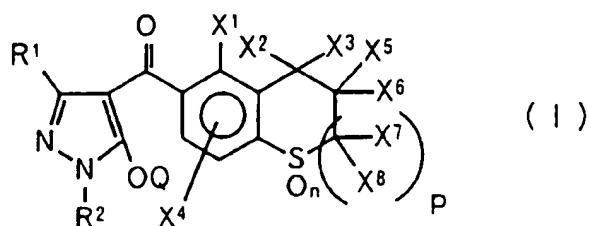
nは0、1または2であり;

pは0または1を表す。

但し、 X^2 および X^3 が同時に $C_1 \sim C_4$ アルキル基であって、かつpが1であるときに、 X^5 、 X^6 、 X^7 および X^8 が同時に水素原子である場合を除く。}で示される芳香族カルボン酸誘導体またはその塩を第三の要旨とする。

発明を実施するための最良の形態

本発明の新規ピラゾール誘導体は式 (I)



で表わされる化合物である。

式 (I) において、R¹は水素原子またはC₁～C₄アルキル基であり、好ましくは水素原子である。R²はC₁～C₄アルキル基である。ここでR¹、R²としてのC₁～C₄アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基などのプロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基などのブチル基が挙げられる。R²としてのC₁～C₄アルキル基としては、エチル基が好ましい。

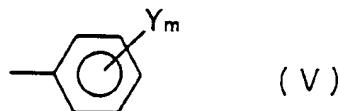
X¹は水素原子、ハロゲン原子およびC₁～C₄アルキル基からなる群から選ばれる1種である。X¹としてのハロゲン原子としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられ、C₁～C₄アルキル基としてはR¹およびR²で例示したものが挙げられる。好ましくはC₁～C₄アルキル基、より好ましくはメチル基である。

X²、X³、X⁵、X⁶、X⁷およびX⁸は、それぞれ独立して水素原子またはC₁～C₄アルキル基であるか、または、X²とX⁵またはX⁵とX⁷が互いに結合して不飽和結合を形成することもできる。C₁～C₄アルキル基としては、R¹およびR²で例示したものが挙げられる。好ましくはそれぞれ独立に水素原子、メチル基またはエチル基である場合、また、X²とX⁵とが互いに結合して二重結合を形成した場合である。

X⁴は水素原子、ハロゲン原子およびC₁～C₄アルキル基からなる群から選ばれる1種である。ハロゲン原子としてはX¹で例示したものが挙げられ、C₁～C₄アルキル基としてはR¹およびR²で例示したものが挙げられる。好ましくは水素原子、C₁～C₄アルキル基、より好ましくはメチル基である。またX⁴の置換位置

は $p = 0$ のとき、好ましくはベンゾ [b] チオフェン環の 7 位、 $p = 1$ のとき、好ましくはチオクロマン環の 8 位である。

Q は水素原子または式 $-A-B$ で示される基であり、 A は $-SO_2-$ 基、 $-CO-$ 基および $-CH_2CO-$ 基からなる群から選ばれる 1 種を表し、 B は $C_1 \sim C_8$ アルキル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基および式 (V)



で表わされる基からなる群から選ばれる 1 種である。

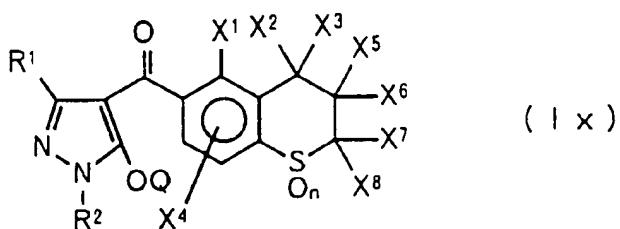
ここで、 B の一態様である $C_1 \sim C_8$ アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ベンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基等が挙げられ、炭素数 3 以上の場合には、直鎖のものでも分岐状のものでもよい。好ましくはエチル基、 n -プロピル基または i -プロピル基である。また B の他の態様である $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロベンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられ、好ましくはシクロヘキシル基である。

さらに B のもう一つの態様である式 (V) の基中、 Y はハロゲン原子、ニトロ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基または $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル基である。ここで、ハロゲン原子としては X^1 および X^4 で例示したものが挙げられ、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基としては、 R^1 および R^2 で例示したものが挙げられ、好ましくはメチル基である。 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、分岐を有していてもよいプロポキシ基、ブトキシ基が挙げられる。 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル基としては、例えば、 R^1 および R^2 で例示した $C_1 \sim C_4$ アルキル基の水素原子を X^1 および X^4 で例示したハロゲン原子で置換したもの、具体的には、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2ClCF_3$ 等が挙げられる。

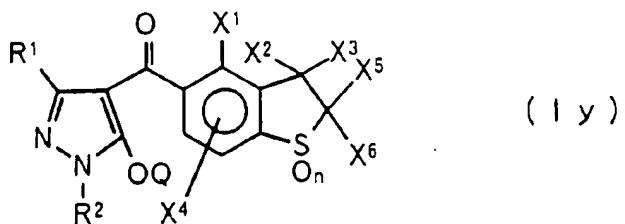
Y の数を示す m は 0 、 1 または 2 の整数である。

好ましい $-A-B$ 基の A と B の組み合わせの一態様としては、例えば A が $-SO_2-$ 基のとき、 B が $C_1 \sim C_8$ アルキル基または、 1 または 2 のハロゲン原子、ニ

トロ基、C₁～C₄アルキル基またはC₁～C₄アルコキシ基で置換されたフェニル基（式（V）においてYがハロゲン原子、ニトロ基、C₁～C₄アルキル基またはC₁～C₄アルコキシ基であり、mが1または2の場合）が挙げられる。好ましいAとBの組み合わせの他の態様としては、Aが-CO-基または-CH₂CO-基のとき、BがC₁～C₈アルキル基またはハロゲン置換または非置換フェニル基（式（V）においてYがハロゲン原子、mが0、1または2の場合）が挙げられる。nは酸素の数を表し、それぞれ0、1または2の整数である。すなわち、nが0のときスルフィド、nが1のときスルホキシド、nが2のときスルホンを示す。pは0または1の整数であり、pが1の場合は一般式（I）のピラゾール誘導体は一般式（Ix）

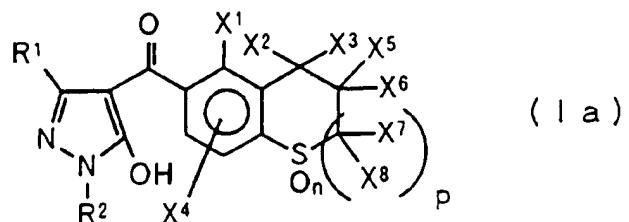


で表わされるピラゾール誘導体を表わし、pが0の場合は一般式（I）のピラゾール誘導体は一般式（Iy）

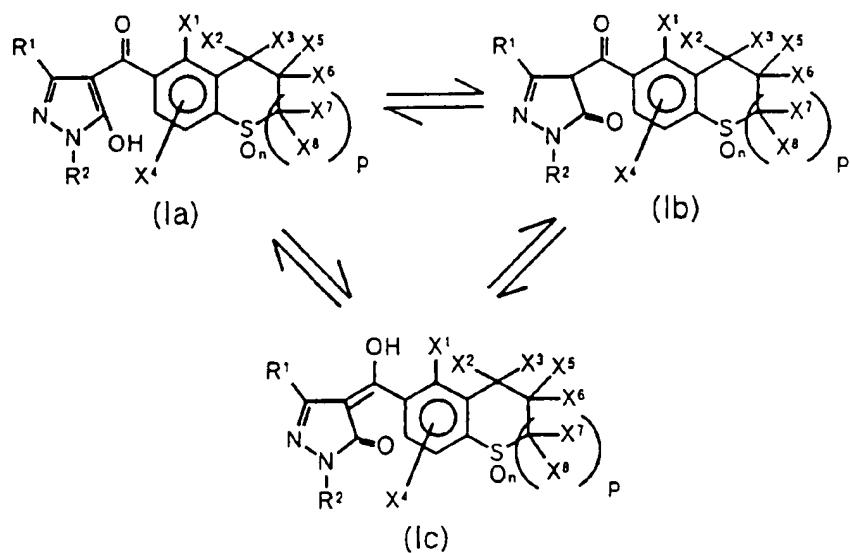


で表されるピラゾール誘導体を表す。

一般式 (I) においてQが水素であるピラゾール誘導体、即ち



は互変異性の為、次の3種の構造をとりうるが、本発明のピラゾール誘導体は、これらすべての構造を包含するものである。



また、式 (Ia) で表わされるピラゾール誘導体は酸性物質であり、塩基と処理することにより容易に塩とすることができます。この塩も本発明のピラゾール誘導体に包含されるものである。ここで塩基としては公知のものであれば制限はないが、例えばアミン類やアニリン類などの有機塩基やナトリウム化合物やカリウム化合物などの無機塩基が挙げられる。アミン類としてモノアルキルアミン、ジアルキルアミン、トリアルキルアミンなどが挙げられる。アルキルアミン類中のアルキル基は通常 C₁～C₄ アルキル基である。アニリン類としてアニリンやモノアルキルアニリン、ジアルキルアニリンなどが挙げられる。アルキルアニリン類中のアルキル基は通常 C₁～C₄ アルキル基である。ナトリウム化合物としては水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウムなどであり、カリウム化合物としては、水酸化カリウム、炭酸カリウムなどである。

本発明の除草剤は、式 (I) で表わされる本発明の新規なピラゾール誘導体および/またはその塩を有効成分として含有するものであって、これらの化合物を溶媒などの液状担体又は鉱物質微粉などの固体担体と混合し、水和剤、乳剤、粉剤、粒剤などの形態に製剤化して使用することができる。製剤化に際して乳化性、分散性、展着性などを付与するためには界面活性剤を添加すればよい。

本発明の除草剤を水和剤の形態で用いる場合、通常は本発明のピラゾール誘導体および/またはその塩 10～55 重量%、固体担体 40～88 重量% 及び界面活性剤 2～5 重量% の割合で配合して組成物を調製し、これを用いればよい。また、乳剤の形態で用いる場合、通常は本発明のピラゾール誘導体および/またはその塩 20～50 重量%、溶剤 35～75 重量% 及び界面活性剤 5～15 重量% の割合で配合して調製すればよい。

一方、粉剤の形態で用いる場合、通常は本発明のピラゾール誘導体および/またはその塩 1～15 重量%、固体担体 80～97 重量% 及び界面活性剤 2～5 重量% の割合で配合して調製すればよい。さらに、粒剤の形態で用いる場合は、本発明のピラゾール誘導体および/またはその塩 1～15 重量%、固体担体 80～97 重量% 及び界面活性剤 2～5 重量% の割合で配合して調製すればよい。

ここで固体担体としては鉱物質の微粉が用いられ、この鉱物質の微粉としては、例えばケイソウ土、消石灰などの酸化物、リン灰石などのリン酸塩、セッコウなど

どの硫酸塩、タルク、バイロフェライト、クレー、カオリン、ペントナイト、酸性白土、ホワイトカーボン、石英粉末、ケイ石粉などのケイ酸塩などを挙げることができる。

また溶剤としては有機溶媒が用いられ、具体的にはベンゼン、トルエン、キレンなどの芳香族炭化水素、オークロロトルエン、トリクロロエタン、トリクロロエチレンなどの塩素化炭化水素、シクロヘキサンノール、アミルアルコール、エチレングリコールなどのアルコール、イソホロン、シクロヘキサン、シクロヘキセニルーシクロヘキサンなどのケトン、ブチルセロソルブ、ジエチルエーテル、メチルエチルエーテルなどのエーテル、酢酸イソプロピル、酢酸ベンジル、フタル酸メチルなどのエステル、ジメチルホルムアミドなどのアミドあるいはこれらの混合物を挙げることができる。

さらに、界面活性剤としては、アニオン型、ノニオン型、カチオン型あるいは両性イオン型（アミノ酸、ベタインなど）のいずれも用いることができる。

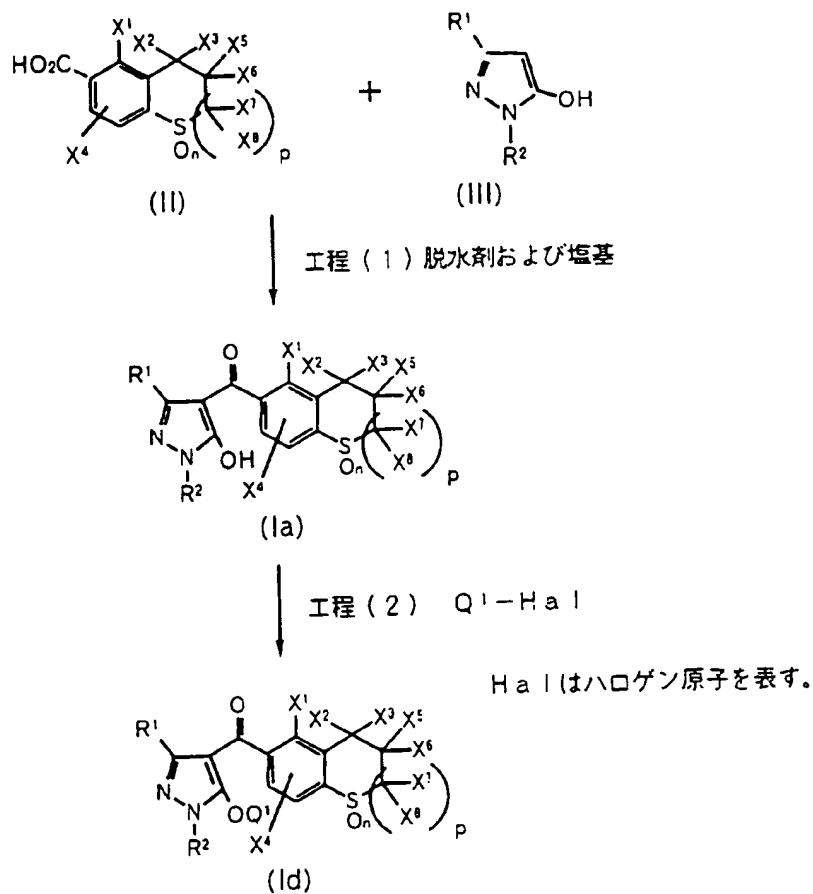
本発明の除草剤には、有効成分として前記一般式（I）で表わされるピラゾール誘導体および／またはその塩と共に、必要に応じ他の除草活性成分を含有させることができる。このような他の除草活性成分としては、従来公知の除草剤、例えばフェノキシ系、ジフェニルエーテル系、トリアジン系、尿素系、カーバメイト系、チオカーバメイト系、酸アニリド系、ピラゾール系、リン酸系、スルホニルウレア系、オキサジアゾン系などを挙げることができ、これらの除草剤の中から適宜選択して用いることができる。

さらに、本発明の除草剤は必要に応じて殺虫剤、殺菌剤、植物成長調節剤、肥料などと混用することができる。

本発明の式 (I) で示される新規ピラゾール誘導体は下記方法 (1) および (2) によって製造される。

先ず本発明のピラゾール誘導体の製造方法 (1) について詳細に説明する。

ピラゾール誘導体の製造方法 (1)



なお上記反応式中、 Q' は式-A-Bで表される基であり、Aは- SO_2 -基、-CO-基および- CH_2CO -基からなる群から選ばれる1種を表し、Bは $C_1 \sim C_8$ アルキル基、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基および式(V)



で表される基(式中、Yはハロゲン原子、ニトロ基、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基およびハロ $C_1 \sim C_4$ アルキル基からなる群から選ばれる1種であり、mはYの数を表し、0、1または2の整数を表す)からなる群から選ばれる1種を表す。また R^1 、 R^2 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、 X^8 、pおよびnは一般式(I)において先に定義したものと同一のものを表し、Halはハロゲン原子を表す。

以下、上記製造方法を各工程毎に詳説する。

(工程1)

式(II)の化合物と式(III)の化合物とを脱水剤、例えばDCC(N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド)、CDI(1, 1-カルボニルジイミダゾール)、EDC(1-(3-ジメチルアミノプロビル)-3-エチルカルボジイミド)等及び塩基の存在下、不活性溶媒中で反応させてピラゾール誘導体(Ia)を製造する。

式(III)の化合物は、式(II)の化合物に対し、1.0~3.0倍モル使用するのが好ましい。また、脱水剤は式(II)の化合物に対し、1.0~1.5倍モル使用するのが好ましい。塩基の種類は、特に制限はないが、好ましくは炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどで、式(II)の化合物に対して0.5~2.0倍モル用いるのが好ましい。反応溶媒は、反応に不活性なものであれば特に制限はないが、アセトニトリル、1, 4-ジオキサン、t-アミルアルコール、t-ブチルアルコール、i-プロビルアルコール等が好ましい。反応温度は0°Cから溶媒の沸点までの範囲で選択が可能であるが、80°C程度が好ましい。反応時間は、1~48時間であるが、通常は8時間程度である。

なお、反応中間体としてエステルを生じるが、このエステル中間体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー等の手段で単離することができるが、通常は単離せずに反応を進める。エステル中間体を単離した場合は、これに炭酸カリウム等の塩基を加えてさらに反応させることにより、目的のピラゾール誘導体 (Ia) を得ることができる。この場合に用いる塩基の量は、エステル中間体に対して 0.5 ~ 3.0 当量、好ましくは 0.5 ~ 1.5 当量である。反応温度は、一般に 80 ~ 150°C であるが、好ましくは 100 ~ 120°C である。反応時間は、一般に 0.5 ~ 8 時間であるが、好ましくは 1 ~ 2 時間程度である。

反応終了後、常法に従い、溶媒を留去後、有機溶媒と水で分液を行い、得られた水層を塩酸等の酸で中和し、酢酸エチルで抽出を行い、有機層を無水硫酸ナトリウム等の脱水剤で乾燥し、溶媒を留去するなどの手段により目的のピラゾール誘導体 (Ia) を単離することができる。

(工程 2)

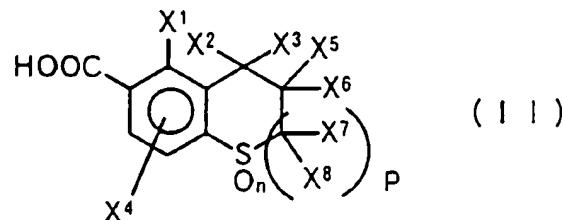
工程 1 で得られた化合物 (Ia) を塩基の存在下、Q'-Hal (IV) (Q' および Hal は先に定義したものを表す) と不活性溶媒中で反応させて化合物 (Id) を製造する。

この工程において化合物 (Ia) と化合物 (IV) のモル比率は 1 : 1 ~ 1 : 3 とするのが好ましく、また反応により副生するハロゲン化水素を捕捉するために、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ピリジン等の塩基を式 (Ia) の出発原料に対してモル比率で等量以上用いるのが好ましい。反応温度は、室温から用いる溶媒の沸点までの範囲とするのが好ましい。また反応に用いる溶媒としては、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、ジエチルエーテル等のエーテル系、メチルエチルケトン等のケトン系、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素等が挙げられる。またこれらの溶媒と水から成る 2 相系溶媒を用いることもでき、この場合、反応系内に例えばクラウンエーテル、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム等の相間移動触媒を加えることにより好ましい結果が得られる。

反応終了後、常法に従い、分液を行い、目的物を水層からジクロロメタン等の有機溶媒で抽出し、有機層を脱水した後溶媒を留去することにより目的のピラゾ

ール誘導体 (Id) を単離することができる。

上記方法において式 (III) の化合物との反応に用いられる式 (II)



{式中、

X¹はハロゲン原子またはC₁～C₄アルキル基であり；

X²、X³、X⁵、X⁶、X⁷およびX⁸は、それぞれ独立して水素原子またはC₁～C₄アルキル基であるか、またはX²とX⁵またはX⁵とX⁷が互いに結合して不飽和結合を形成することができ；

X⁴は水素原子、ハロゲン原子またはC₁～C₄アルキル基であり；

nは0、1または2であり；

pは0または1を表す。

但し、X²およびX³が同時にC₁～C₄アルキル基であって、かつpが1であるときに、X⁵、X⁶、X⁷およびX⁸が同時に水素原子である場合を除く。}

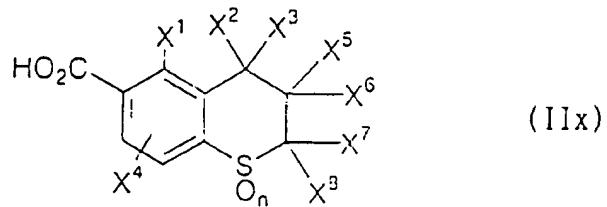
で示される芳香族カルボン酸誘導体は文献未記載の新規化合物であり、本発明のピラゾール誘導体の製造のための中間体として有用である。

式 (II) 中のX¹、X²、X³、X⁴、X⁵、X⁶、X⁷及びX⁸の具体例は、前記式 (I) のピラゾール誘導体で例示したものが挙げられる。

式 (II) で表わされる芳香族カルボン酸誘導体は酸性物質であり、塩基と処理することにより容易に塩とすることができます、この塩も本発明の芳香族カルボン酸誘導体に包含されるものである。ここで塩基としては公知のものであれば制限は

ないが、例えばアミン類やアニリン類などの有機塩基やナトリウム化合物やカリウム化合物などの無機塩基が挙げられる。アミン類としてはモノアルキルアミン、ジアルキルアミン、トリアルキルアミンなどが挙げられる。アルキルアミン類中のアルキル基は通常C₁～C₄アルキル基である。アニリン類としてはアニリンやモノアルキルアニリン、ジアルキルアニリンなどが挙げられる。アルキルアニリン類中のアルキル基としては通常C₁～C₄アルキル基である。ナトリウム化合物としては水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウムなどであり、カリウム化合物としては、水酸化カリウム、炭酸カリウムなどである。

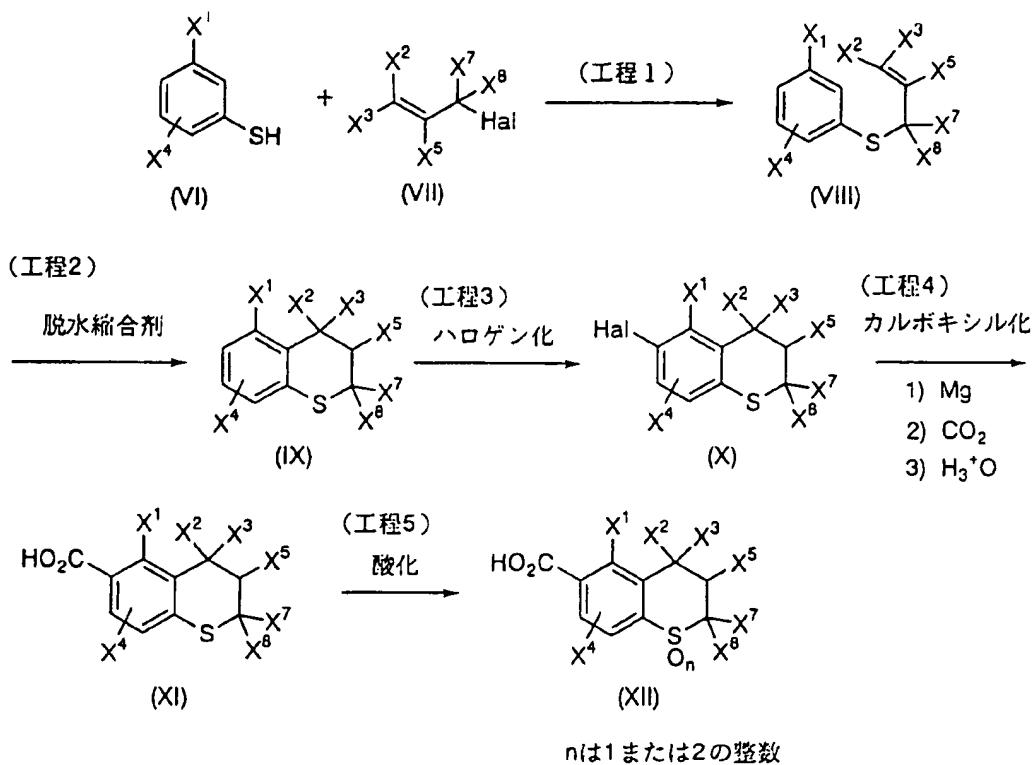
一般式(II)で表される芳香族カルボン酸誘導体のうちpが1である化合物(但し、X²とX⁵およびX⁶とX⁷が互いに結合することはない)すなわち一般式(IIx)で表わされる芳香族カルボン酸誘導体は以下の製造スキーム1～6で表される方法によって製造される。



(以下余白)

製造スキーム 1

製造スキーム 1 は X^6 が水素である一般式 (IIx) で表される芳香族カルボン酸誘導体の製造方法である。



なお上記反応式中、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、 X^8 および Hal は前記定義の通りである。

出発物質である式 (VI) のチオフェノール類は、公知の方法によって得られる（例えば「新実験化学講座 14, 有機化合物の合成と反応 III 1704 ページ 8・1 章 チオール類 f. ジチオ炭酸エステルを経由する合成法」丸善株式会社、昭和 61 年 2 月 20 日発行）。

（工程 1）

式 (VI) の出発物質と式 (VII) の化合物をアセトン、ジエチルエーテル、ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中で、無水炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、無水炭酸ナトリウム、トリエチルアミン等の塩基の存在下に反

応させ、式 (VIII) の化合物を得る。式 (VII) の化合物および塩基は、式 (VI) の出発物質に対しそれぞれ 1.0 ~ 1.5 モル当量および 1.0 ~ 1.5 モル当量使用する。反応温度は、通常 0 ~ 80°C、反応時間は、通常 1 ~ 8 時間程度が好ましい。

(工程 2)

式 (VIII) の化合物にポリリン酸、硫酸、五酸化リン等の脱水縮合剤を加えて閉環させ、式 (IX) の化合物 (チオクロマン化合物)を得る。脱水縮合剤は、式 (VIII) の化合物に対して 1 ~ 10 モル当量使用する。反応温度は、通常 0 ~ 100°C、反応時間は、通常 1 ~ 8 時間程度が好ましい。

(工程 3)

式 (IX) の化合物に、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等の溶媒の存在下、臭素、塩化スルフリル、塩素等のハロゲン化試薬を反応させ、6 位にハロゲン置換された式 (X) の化合物を得る。反応温度は、通常 0 ~ 80°C、反応時間は、通常 1 ~ 80 時間程度が好ましい。

(工程 4)

式 (X) の化合物をマグネシウム (Mg) と反応させてグリニヤール試薬とし、これに二酸化炭素 (CO₂) を反応させ、6 位にカルボキシル基の導入された本発明の式 (IIx) の芳香族カルボン酸誘導体である化合物 (XI) (n = 0、スルフィド化合物)を得る。溶媒としてはジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル類を用いるのが好ましい。反応温度は 0 ~ 70°C、特に 20 ~ 60°C が好ましい。反応時間は、通常 1 ~ 7 時間程度である。

グリニヤール試薬を得るためのマグネシウム (Mg) の量は式 (X) の化合物に対して 1.1 ~ 3.5 モル当量とするのが好ましい。このグリニヤール化反応はヨウ化メチルのようなヨウ化アルキルや、臭化エチルのような臭化アルキルなどの共存下に反応を行なうと、当該反応が円滑に進行するので好ましい。この際に用いるハロゲン化アルキルの量は式 (X) の化合物に対して 0.1 ~ 2.5 モル当量とするのが好ましい。

グリニヤール試薬と二酸化炭素 (CO₂) との反応は溶媒中のグリニヤール試薬にポンベより二酸化炭素ガスを吹き込むことにより、またはドライアイス (固体

炭酸) から発生させた二酸化炭素ガスを吹き込むことにより行なわれる。また、ドライアイスを直接グリニャール試薬に加えて反応させてもよい。

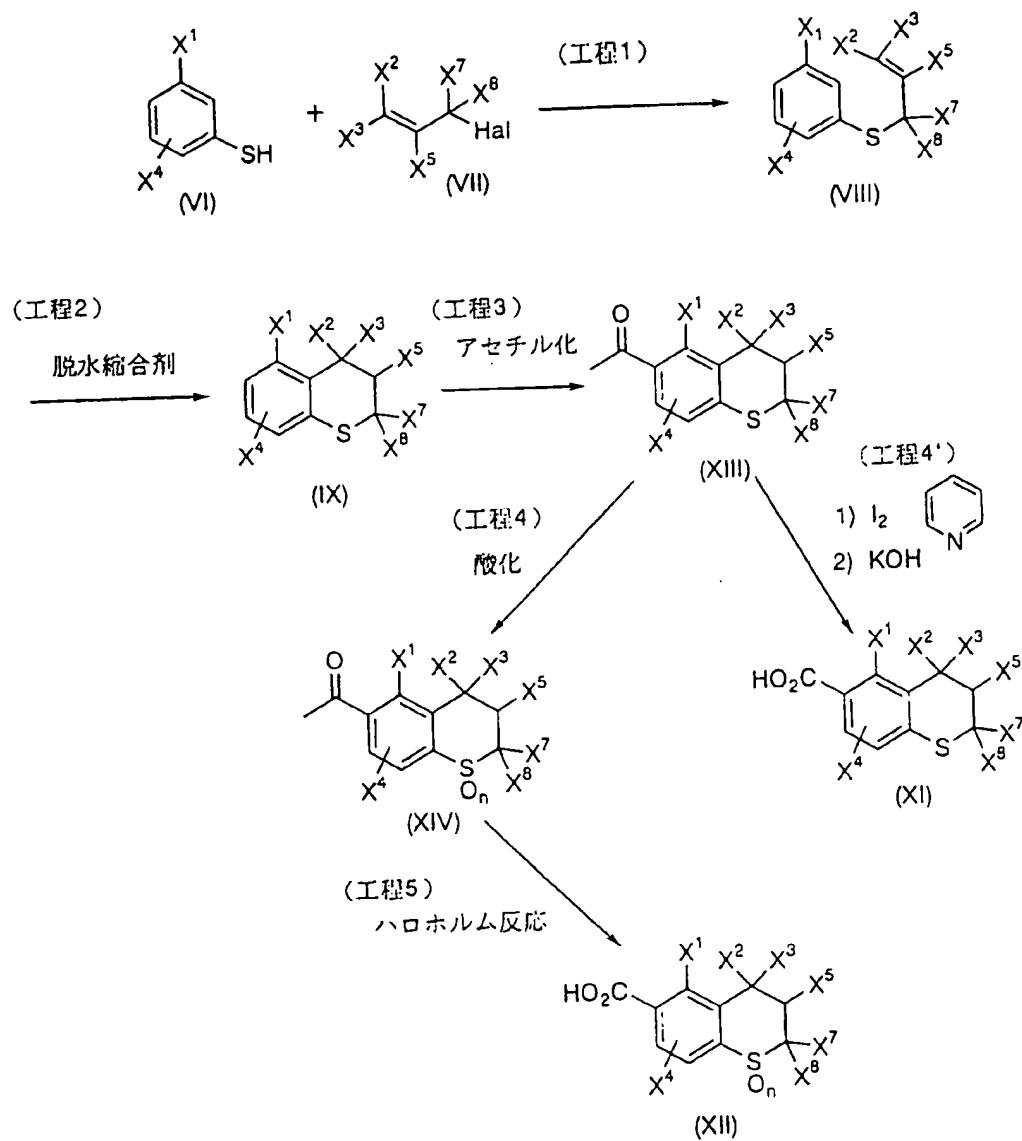
(工程 5)

式 (XI) の化合物 (式 (IIx) において、 $n = 0$ 、スルフィド化合物) に酸化剤 (例えば過酸化水素、過酢酸、メタ過ヨウ素酸ナトリウム等) を溶媒 (例えば酢酸、水、メタノール等) 中で作用させて本発明の式 (IIx) の芳香族カルボン酸誘導体である化合物 (XII) ($n = 1$ 、スルホキシド化合物 / $n = 2$ 、スルホン化合物) を得る。化合物 (XI) に対して酸化剤を 1 当量反応させることによりスルホキシド ($n = 1$ の化合物) が、2 当量反応させることによりスルホン ($n = 2$ の化合物) が得られる。

(以下余白)

製造スキーム 2

製造スキーム 2 も X^6 が水素である一般式 (IIx) で表される芳香族カルボン酸誘導体の製造方法である。



(工程 1 および 2)

出発物質 (VI) より化合物 (VIII) を経て化合物 (IX) を製造する工程 1 および工程 2 はスキーム 1 において化合物 (VI) から化合物 (IX) を製造する場合と同様である。

(工程 3)

式 (IX) の化合物にジクロロメタン、ニトロメタン、アセトニトリル、ベンゼン等の溶媒の存在下、塩化アルミニウム、塩化亜鉛、塩化鉄等のルイス酸またはフッ化水素、硫酸、リン酸等のプロトン酸と共に塩化アセチルを反応させ 6 位にアセチル基が導入された化合物 (XIII) を得る。ルイス酸、プロトン酸は (IX) の化合物に対し 1. 0 ~ 1. 5 モル当量、塩化アセチルは 1. 0 ~ 1. 5 モル当量使用する。反応温度は通常 0 ~ 80 °C、反応時間は 1 ~ 8 時間程度が好ましい。

(工程 4)

化合物 (XIII) (スルフィド) に酸化剤 (例えば過酸化水素、過酢酸、メタ過ヨウ素酸ナトリウム等) を溶媒 (例えば酢酸、水、メタノール等) 中で作用させて化合物 (XIV) (n = 1、スルホキシド化合物 / n = 2、スルホン化合物) を得る。化合物 (XIII) に対して酸化剤を 1 当量反応させることによりスルホキシド化合物 (n = 1 の化合物) が、2 当量反応させることによりスルホン化合物 (n = 2 の化合物) が得られる。

(工程 4')

チオクロマン環の硫黄原子 S を酸化せずに 6 位のメチルケトン基 (アセチル基) をカルボキシル基に変換する方法として、J. Am. Chem. Soc. 66, 1612 頁 (1944) に記載の方法がある。つまり式 (XIII) のメチルケトン化合物をピリジン中でヨウ素と反応させ、アルカリで分解することにより本発明の式 (IX) の芳香族カルボン酸誘導体である化合物 (XI) (n = 0、スルフィド化合物) が得られる。

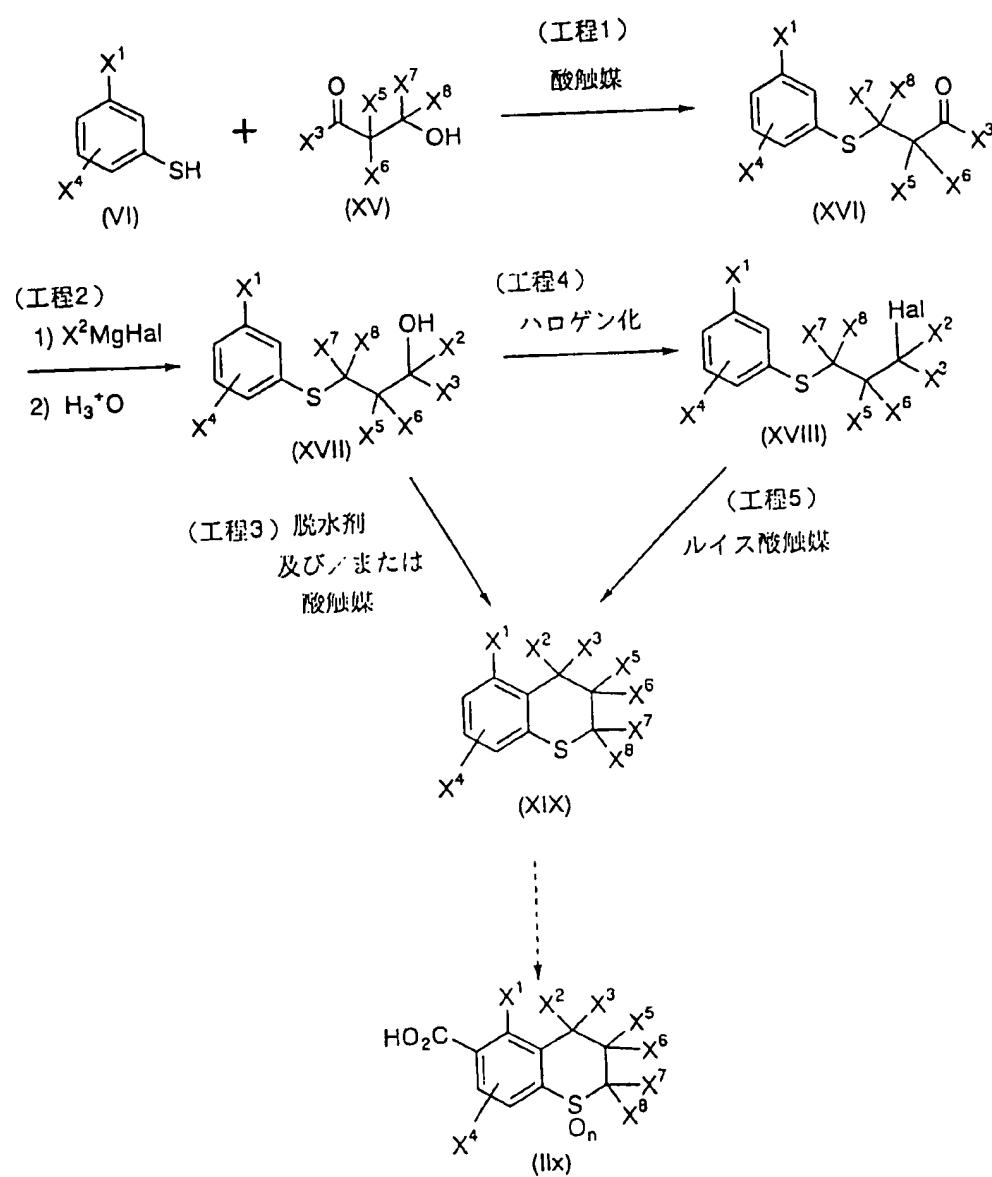
(工程 5)

メチルケトン化合物 (XIV) を、酸化剤 (例えば過マンガン酸塩、クロム酸、ハロゲン、酸素、硫酸等) を用いてハロホルム反応により本発明の芳香族カルボン酸誘導体 (IX) である化合物 (XII) (n = 1、スルホキシド化合物 / n = 2、

スルホン化合物) に変換する。

一般式 (IIx) で表わされる芳香族カルボン酸誘導体は、一般に以下の製造スキーム 3 で表される方法によって製造することができる。

製造スキーム 3



(工程 1)

式 (VI) で示されるチオフォノール類と、式 (XV) で示されるアルコール類を、ベンゼン、トルエン等の芳香族系溶媒、あるいはジクロロエタン、テトラクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒中、硫酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、蟻酸、酢酸等の酸触媒を加えて反応させ、式 (XVI) で示される化合物を製造する。式 (XV) のアルコール類は式 (VI) のチオフェノール類に対し 1.0～3.0 モル等量使用する。酸触媒はチオフェノール類に対し、0.01～1.0 モル等量使用する。酢酸、蟻酸等は溶媒を兼ねて使用しても良い。反応温度は室温から溶媒の沸点迄可能であるが、通常 50°C から 100°C である。

(工程 2)

式 (XVI) の化合物にグリニヤール試薬を反応させ、式 (XVII) のアルコール類を製造する。この工程はよく知られたグリニヤール反応であり、詳細は省略する。

(工程 3)

式 (XVII) のアルコール類に例えば、ポリリン酸、五酸化二磷、硫酸等の脱水剤を反応させるか、またはメタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等の酸触媒を反応させて、式 (XIX) の化合物を製造する工程である。溶媒としてはベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素、あるいはジクロロエタン、テトラクロロエタン等のハロゲン系炭化水素系溶媒を用いることができる。ポリリン酸、硫酸の場合は溶媒としても用いることができる。反応温度は室温から溶媒の沸点まで可能であるが、通常 50°C から 100°C である。

(工程 4)

式 (XVII) のアルコール類に例えば、塩化チオニル、オキシ塩化リン、五塩化リン等のハロゲン化剤を反応させて、式 (XVIII) のハロゲン化合物を得る工程である。ハロゲン化剤は式 (XVII) のアルコール類に対して 1.0～1.5 モル等量用いる。溶媒としては反応に対して不活性であれば特に制限は無いが、工程 3 で例示したものが挙げられる。ハロゲン化剤である塩化チオニルやオキシ塩化リンを溶媒として用いても良い。反応温度は室温から沸点迄可能であるが、普通は 60°C から 80°C である。

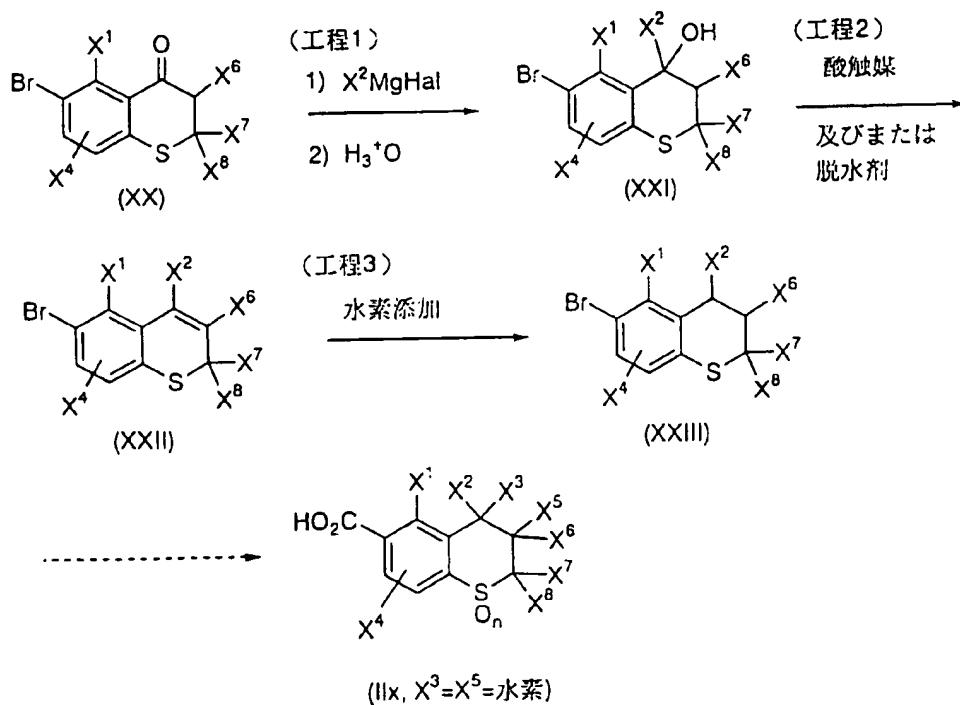
(工程 5)

式(XVIII)のハロゲン化合物に塩化アルミニウム、塩化亜鉛、塩化鉄のようなルイス酸を作用させ、式(XIX)の化合物を製造する工程である。塩化アルミニウムが好ましい。ルイス酸は式(XIX)の化合物に対して1.0~1.5モル等量用いる。溶媒としては、塩化メチレン、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素溶媒が好ましい。反応温度は、0°Cから溶媒の沸点まで可能であるが、通常室温付近で反応は円滑に進行する。

以上の工程により式(XIX)の化合物を製造し、以下は、上記の製造スキーム1または2と同様に反応を行って、一般式(IIx)の芳香族カルボン酸を得る。

製造スキーム4

製造スキーム4はX³およびX⁵がともに水素である、一般式(IIx)で表される芳香族カルボン酸誘導体の製造方法である。



(工程 1)

出発原料である臭素化チオクロマンー 4-オン化合物 (XX) は公知の方法、例えば特開昭 58-198483 号公報、国際公開 WO 88/06155 公報等に記載の方法によって製造できる。式 (XX) で示される臭素化チオクロマンー 4-オン化合物にグリニヤール試薬を反応させ、式 (XXI) で表されるチオクロマノール誘導体とする。この工程は典型的なグリニヤール反応であり、詳細は省略する。

(工程 2)

式 (XXI) で表されるチオクロマノール誘導体を有機溶媒中で、酸触媒を用いて脱水し、式 (XXII) で表される 3, 4-デヒドロチオクロマン誘導体とする工程である。用いる酸触媒としては硫酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等が挙げられる。酸触媒はチオクロマノール誘導体 (XXI) に対し、0.001~1.0 モル等量、好ましくは 0.01~0.1 モル等量用いる。反応に用いる溶媒としてはベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、1, 2-ジクロロエタン、1, 1, 1-トリクロロエタン、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素系溶媒が挙げられる。反応温度は、一般に 60~120°C であるが、好ましくは 80~100°C である。

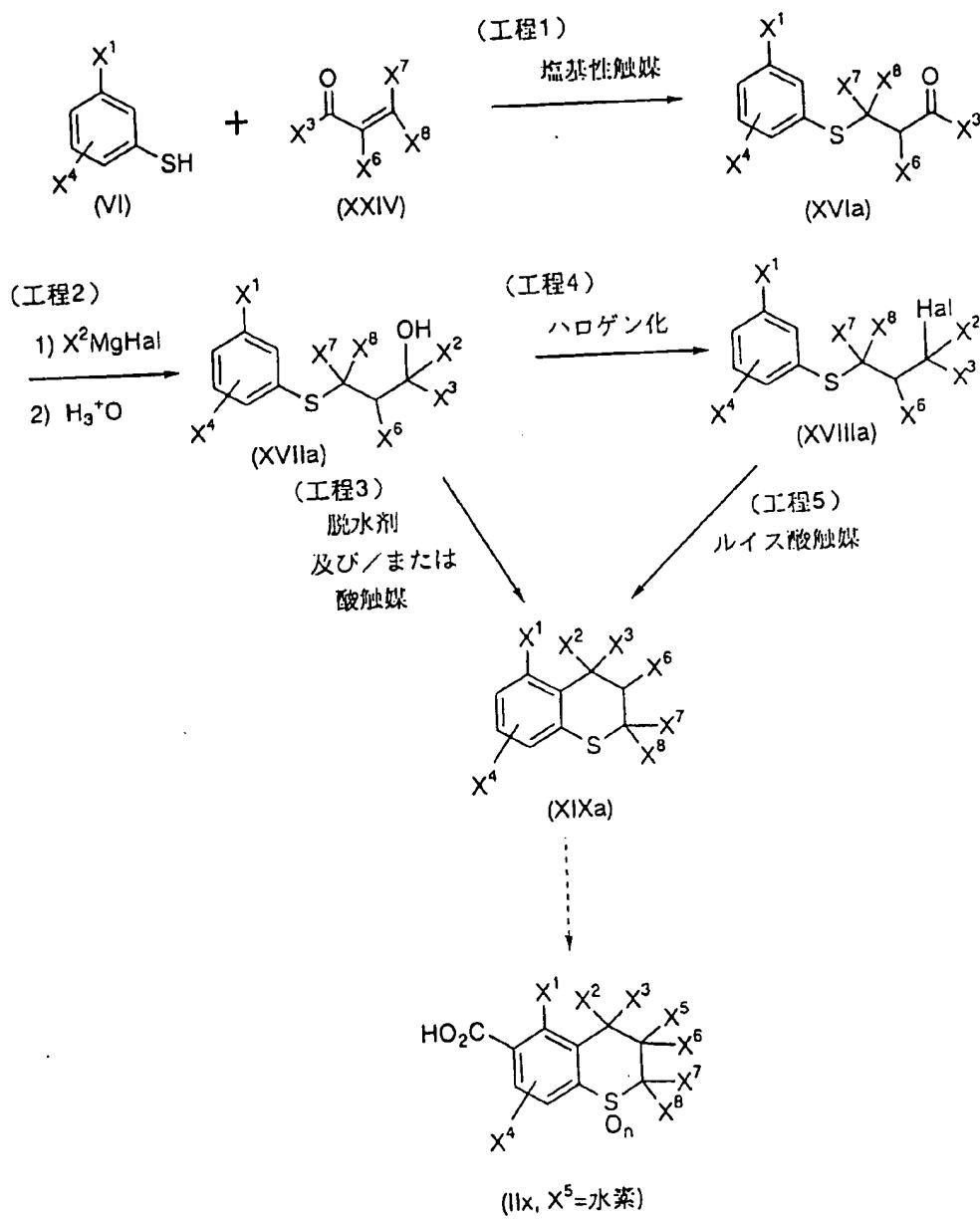
(工程 3)

式 (XXII) で表される 3, 4-デヒドロチオクロマン誘導体を還元して、式 (XXIII) のチオクロマン誘導体とする工程である。還元の方法には特に制限は無いが、パラジウム、白金等の触媒の存在下、常圧または加圧条件で水素を用いて還元する方法が好ましい。

以下は、上記製造スキーム 1 と同様にカルボキシル化、酸化を行うことにより、一般式 (IIx) の芳香族カルボン酸を得る。

製造スキーム5

製造スキーム5は X^5 が水素である、一般式(IIx)で表される芳香族カルボン酸誘導体の製造方法である。



(工程 1)

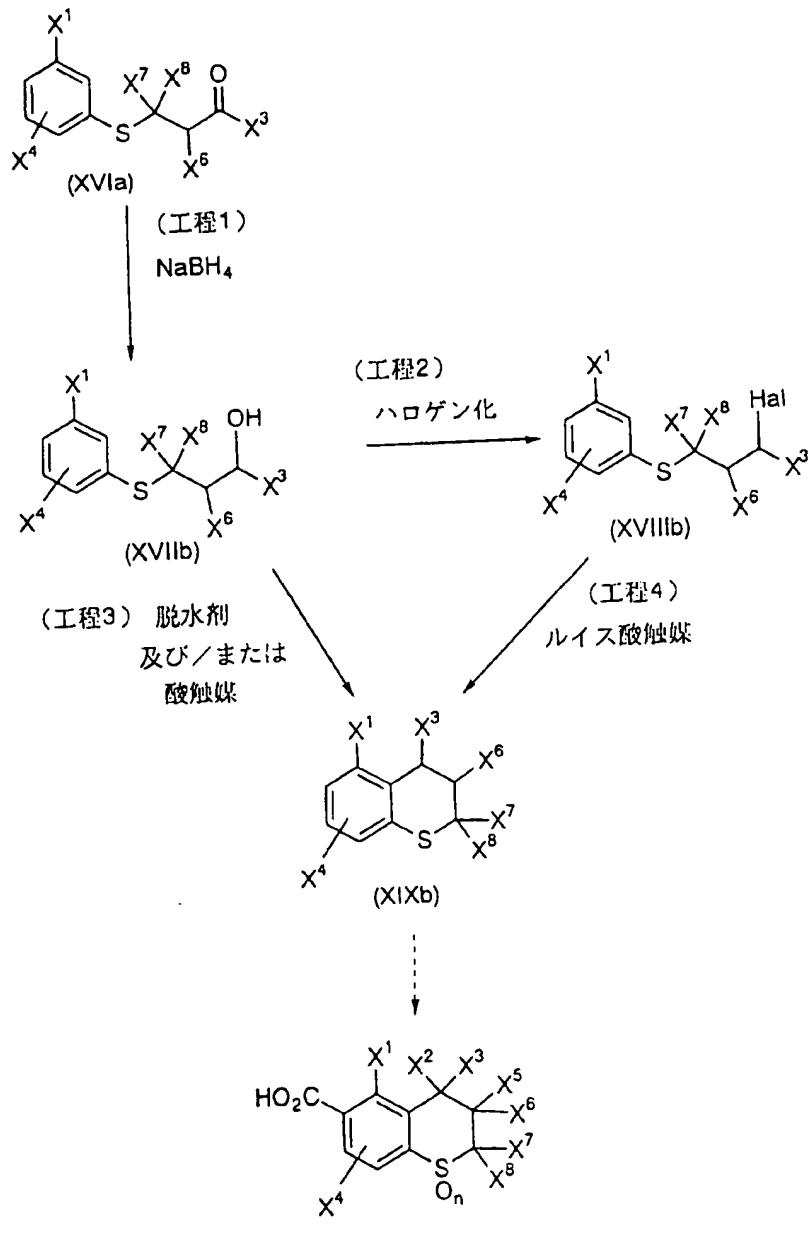
式 (VI) で表されるチオフェノール類と、式 (XXIV) で表される α , β -不飽和ケトン類をビリジン、ビペリジン、トリエチルアミンのような塩基性触媒の存在下で反応させて、式 (XVIa) のスルフィド類とする工程である、反応に用いる溶媒としては反応に不活性なものであれば、特に制限は無いが、例えば 1, 2-ジクロロエタン、1, 1, 1-トリクロロエタン、1, 1, 2, 2-テトラクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素溶媒が好ましい。反応温度は室温から溶媒の沸点まで可能であるが、一般に室温付近で反応は円滑に進行する。反応に用いる式 (XXIV) の α , β -不飽和ケトン類は式 (VI) のチオフェノール類に対して 1 ~ 5 倍モル等量反応させるが、好ましくは 1. 0 ~ 1. 5 倍モル等量である。

以下の工程 2 ~ 5 はスキーム 3 と同様に反応を行えば良く、詳細は省略する。次いで工程 3 または 5 で得られた化合物 (XIXa) について上記製造スキーム 1 または 2 と同様に反応を行い、式 (IIx) の芳香族カルボン酸誘導体を得る。

(以下余白)

製造スキーム 6

製造スキーム 6 は X^2 および X^5 がともに水素である、一般式 (IIx) で表される芳香族カルボン酸誘導体の製造方法である。



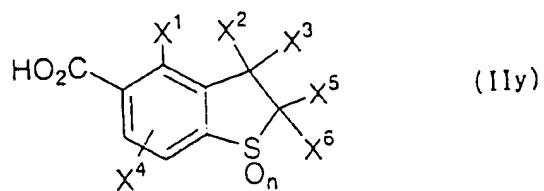
(工程 1)

製造スキーム 5 の工程 1 によって得られた式 (XVIa) のスルフィド類を還元して、式 (XVIIb) のアルコール類とする工程である。用いる還元剤としては特に大きな制限は無いが、水素化ホウ素ナトリウムを用いることが好ましい。水素化ホ

ウ素ナトリウムは式 (XVIa) のスルフィド類に対し、0.25～1.0モル等量用い、溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒が好ましい。反応は一般に0°Cから室温の範囲内で円滑に進行し、特に加熱する必要はない。

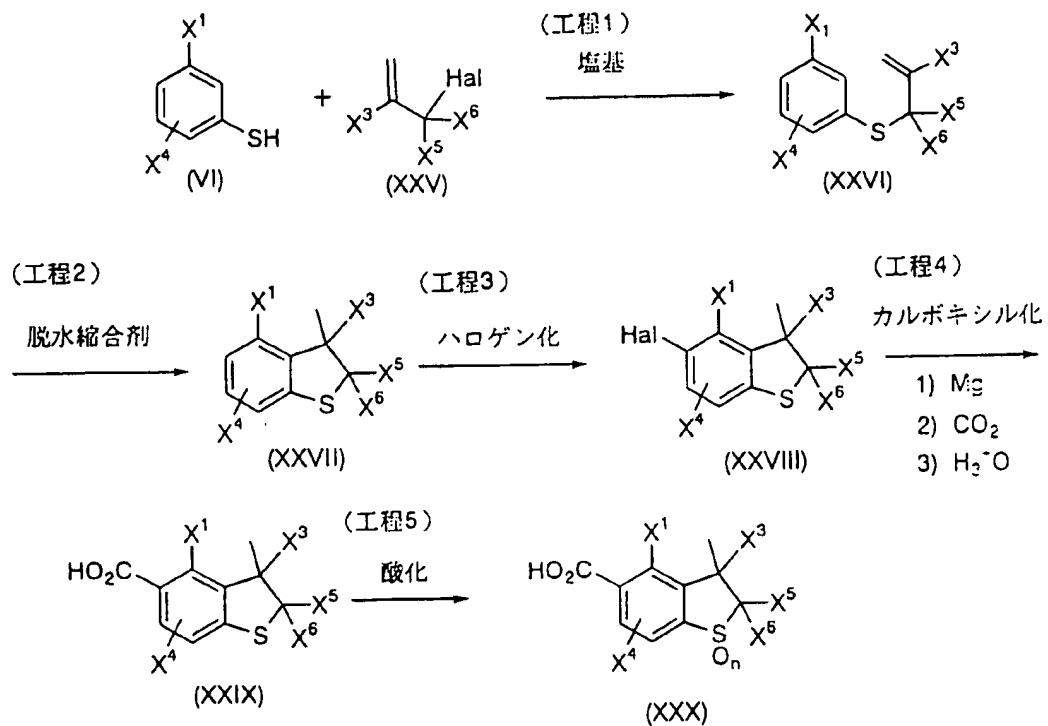
以下の工程2、3、4は製造スキーム3の工程3、4、5と同様に行えば良く、詳細は省略する。次いで工程3または4で得られた化合物 (XIXb) について上記製造スキーム1または2と同様に反応を行い、式 (IIx) の芳香族カルボン酸誘導体を得る。

一般式 (II) で表わされる芳香族カルボン酸誘導体のうちpが0である化合物(但し、X²とX⁵が互いに結合を形成することはない)すなわち一般式 (IIy) で表わされる芳香族カルボン酸誘導体は以下の製造スキーム7～10で表される方法によって製造される。



製造スキーム7

製造スキーム7はX²がメチル基である、一般式 (IIy) で表される芳香族カルボン酸誘導体の製造方法である。



(工程1)

工程1は塩基の存在下に置換チオフェノール(VI)をアルキル化剤であるハロゲン化オレフィン(XXV)と反応させてアルキル化し、アルキル置換チオフェノール(XXVI)を得る反応である。

この反応に用いる塩基としては、無水炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基、トリエチルアミン等の有機塩基が挙げられるが、好ましくは無水炭酸カリウムである。用いる塩基の量は、置換チオフェノール(VI)に対して一般に0.5~3.0当量、好ましくは1.0~1.2当量である。

この反応で用いるアルキル化剤であるハロゲン化オレフィン(XXV)は、置換チ

オフェノール (VI) に対して一般に 1.0 ~ 2.0 当量用いるが、1.0 ~ 1.2 当量用いるのが好ましい。

反応溶媒は、反応に不活性なものであれば特に制限はないが、アセトン、ジメチルホルムアミド (DMF) 等が好ましい。反応時間は、10分~8時間であるが、通常2時間程度で完結する。反応温度は、0°C~溶媒の還流温度まで任意に選べるが、室温~60°Cが好ましい。

反応終了後、反応液を冷却し、不溶物を除去し、溶媒を留去する。残渣をヘキサン等の有機溶媒に再分散し、洗浄、乾燥後、溶媒を留去することによりアルキル置換チオフェノール (XXVI) を単離することができる。

(工程 2)

工程 2 は、脱水縮合剤の存在下、アルキル置換チオフェノール (XXVI) を分子内フリーデルークラフツ反応により環化し、ヒドロベンゾ [b] チオフェン化合物 (XXVII) を形成する反応である。

この反応に用いる脱水縮合剤としては、例えば硫酸、リン酸、五酸化リン、ボリリン酸等が挙げられ、ボリリン酸が好ましい。脱水縮合剤は、通常アルキル置換チオフェノール (XXVI) に対して通常 1 ~ 10 モル当量使用する。

反応温度は、室温~200°Cの範囲であるが、通常は 100 ~ 150°C が好ましい。反応時間は、30分~16時間であるが、通常は 2 ~ 8 時間が好ましい。

反応終了後、反応液を氷水に注ぎ、ヘキサン等の溶媒を加えて分液し、得られた有機層を洗浄、脱水後、溶媒を留去する。得られた残渣をヘキサン等の展開溶媒でカラムクロマトグラフィー等の手段で精製することによりヒドロベンゾ [b] チオフェン化合物 (XXVII) を単離することができる。

(工程 3)

工程 3 は、ヒドロベンゾ [b] チオフェン化合物 (XXVII) に、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等の溶媒の存在下、臭素、塩化スルフリル、塩素等のハロゲン化試薬を反応させ、ベンゾ [b] チオフェン環の 5 位にハロゲン置換されたハロゲン化ベンゾ [b] チオフェン化合物 (XXVIII) を得る反応である。

この反応で用いるハロゲン化試薬の量は、ヒドロベンゾ [b] チオフェン化合物 (XXVIII) に対して一般に 1.0 ~ 3.0 当量、好ましくは 1.0 ~ 1.5 当

量である。反応温度は、通常 0～80°C、反応時間は、通常 1～80 時間程度が好ましい。

反応終了後、亜硫酸水素ナトリウム水溶液等で、過剰のハロゲン化試薬を除去し、常法に従って後処理を行い目的のハロゲン化ベンゾ [b] チオフェン化合物 (XXXVIII) を単離することができる。

(工程 4)

工程4は、ハロゲン化ベンゾ[b]チオフェン(XXVIII)をマグネシウム(Mg)と反応させてグリニャール試薬とし、これに二酸化炭素(CO₂)を反応させ、ヒドロベンゾ[b]チオフェン環の5位にカルボキシリル基の導入された式(IIy)の芳香族カルボン酸誘導体である化合物(XXIX)(n=0、スルフィド化合物)を得る反応である。溶媒としてはジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル類を用いるのが好ましい。反応温度は0~70°C、特に20~60°Cが好ましい。反応時間は、通常1~7時間程度である。

グリニヤール試薬を得るためのマグネシウム (Mg) の量は、ハロゲン化ヒドロベンゾ [b] チオフェン化合物 (XXVIII) に対して 1. 1 ~ 3. 5 モル当量とするのが好ましい。このグリニヤール化反応はヨウ化メチルのようなヨウ化アルキルや、臭化エチルのような臭化アルキルなどの共存下に反応を行なうと、当該反応が円滑に進行するので好ましい。この際用いるハロゲン化アルキルの量は、ハロゲン化ヒドロベンゾ [b] チオフェン化合物 (XXVIII) に対して 0. 1 ~ 2. 5 モル当量とするのが好ましい。

グリニヤール試薬と二酸化炭素 (CO_2) との反応は溶媒中のグリニヤール試薬にポンベより二酸化炭素ガスを吹き込むことにより、またはドライアイス（固体炭酸）から発生させた二酸化炭素ガスを吹き込むことにより行われる。また、ドライアイスを直接グリニヤール試薬に加えて反応させてもよい。

反応後、反応液に塩酸等の酸を滴下して反応を停止させ、酢酸エチル等の有機溶媒を加えて分液し、得られた有機層を炭酸カリウム水溶液等のアルカリを加えて分液し、得られた水層を塩酸等の酸で中和し、酢酸エチル等の有機溶媒で抽出する。得られた有機層を洗浄、乾燥後、溶媒を留去することにより式 (IIy) の単香族カルボン酸誘導体である化合物 (XXIX) ($n=0$ 、スルフィド化合物) を単離する。

離することができる。

(工程 5)

工程 5 は、式 (XXIX) の化合物に酸化剤（例えば過酸化水素、過酢酸、メタ過ヨウ素酸ナトリウム等）を溶媒（例えば酢酸、水、メタノール等）中で作用させて式 (IIy) の芳香族カルボン酸誘導体である化合物 (XXX) (n = 1、スルホキシド化合物、n = 2、スルホン化合物) を得る反応である。

化合物 (XXIX) に対して酸化剤を 1 当量反応させることによりスルホキシド (n = 1 の化合物) が、2 当量以上反応させることによりスルホン (n = 2 の化合物) が得られる。

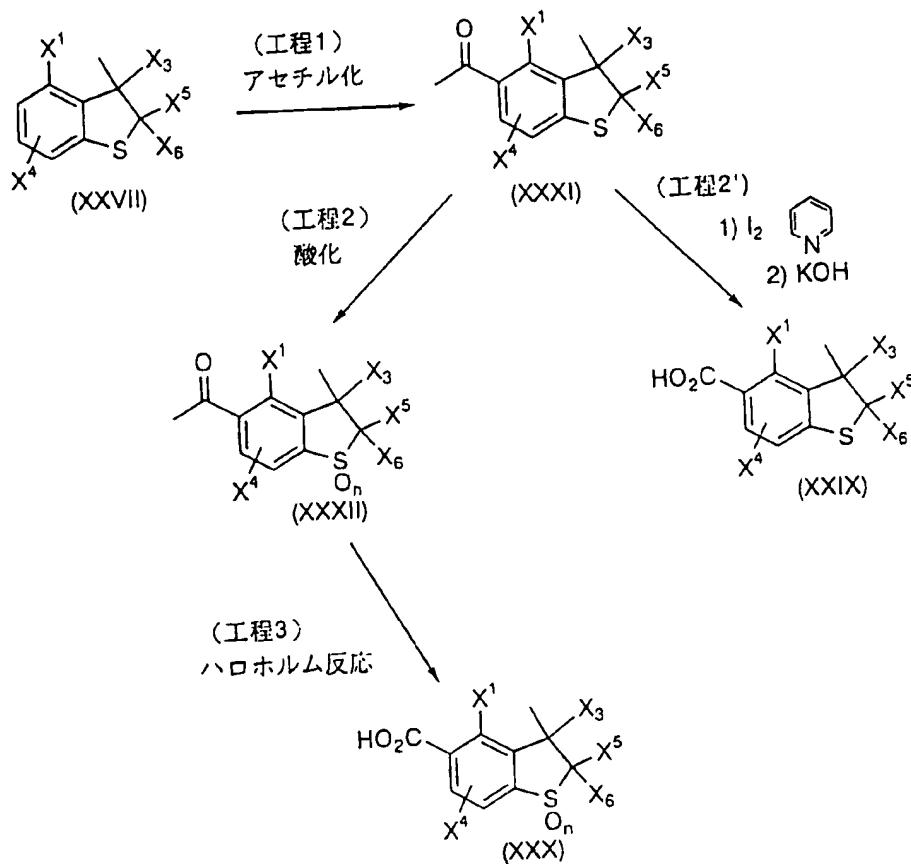
本反応の反応温度は、通常 25 ~ 110 °C であるが、好ましくは 60 ~ 100 °C である。反応時間は、一般に 30 分 ~ 8 時間であるが、好ましくは 1 ~ 3 時間である。

反応終了後、反応液を亜硫酸水素ナトリウム水溶液等に投入し、酢酸エチル等の有機溶媒を加えて分液し、得られた有機層を洗浄、乾燥後、溶媒を留去することにより、目的の式 (XXX) の化合物を単離することができる。

(以下余白)

製造スキーム 8

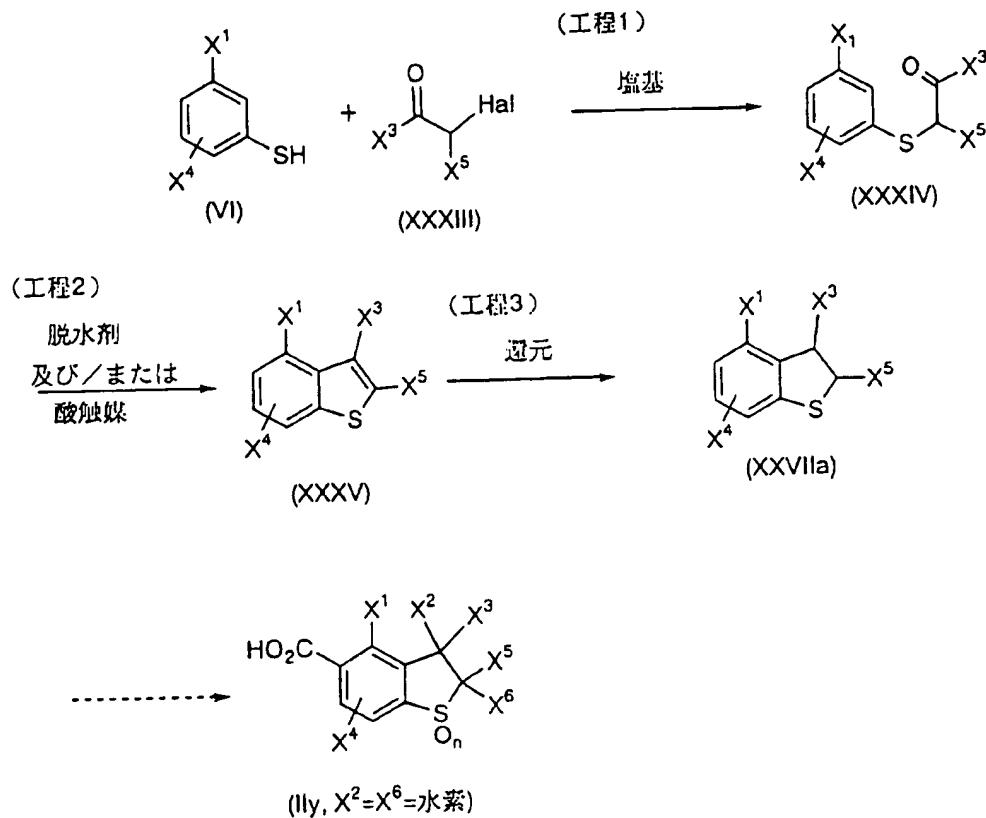
製造スキーム 8 もまた X^2 がメチル基である、一般式 (IIy) で表される芳香族カルボン酸誘導体の製造方法である。



出発原料である式 (XXVII) のヒドロベンゾ [b] チオフェン化合物は製造スキーム 7 の工程 1 および 2 によって得られる。以下、工程 1、2、2' および 3 は、それぞれ製造スキーム 2 の工程 3、4、4' および 5 と本質的に同じ反応であり、詳細は省略する。

製造スキーム 9

製造スキーム 9 は X^2 および X^6 がともに水素である、一般式 (IIy) で表される芳香族カルボン酸誘導体の製造方法である。



(工程 1)

工程 1 は、塩基の存在下、置換チオフェノール (VI) と、 α -ハローカルボニル化合物 (XXXIII) とを縮合させ、式 (XXXIV) の化合物を得る反応である。

この反応に用いる塩基としては、例えば無水炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基、トリエチルアミン等の有機塩基が挙げられ、無水炭酸カリウムが好ましい。塩基の使用量は、置換チオフェノール (VI) に対し一

般に0.5～3.0モル等量であり、1.0～1.2モル等量が好ましい。

α -ハローカルボニル化合物(XXXIII)は、置換チオフェノール(VI)に対して通常1.0～2.0モル当量用いるが、特に1.0～1.2モル当量用いるのが適当である。

反応溶媒としては、反応に不活性なものであれば特に制限はないが、例えばアセトン、ジメチルホルムアミド(DMF)等が適当である。

反応温度は、0°C～溶媒の還流温度まで任意に選べるが、室温～60°Cが好ましい。反応時間は、10分～8時間であるが、通常2時間程度で完結する。

反応終了後、反応液を冷却し、不溶物を除去し、溶媒を留去する。得られた残渣をヘキサン等の溶媒に再分散し、洗浄、乾燥後、溶媒を留去することにより化合物(XXXIV)を単離することができる。

(工程2)

工程2は、脱水剤及び／又は酸触媒の存在下、工程1で得られた化合物(XXXIV)を分子内脱水縮合反応させることにより、ベンゾ[b]チオフェン化合物(XXXV)を形成する反応である。

この反応で用いる脱水剤としては、例えば、硫酸、リン酸、五酸化リン、ポリリン酸等が挙げられ、ポリリン酸が好ましい。また酸触媒としては、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等が挙げられ、トリフルオロメタンスルホン酸が好ましい。脱水剤及び／又は酸触媒は、化合物(XXXIV)に対して一般に1～10モル等量、好ましくは1.0～3.0モル等量使用する。

反応温度は、0°C～溶媒の還流温度まで任意に選べるが、通常室温～60°Cが好ましい。反応時間は、10分～8時間であるが、通常2時間程度で完結する。

反応終了後、常法に従い、反応液を氷水に注ぎ、析出した白色結晶をn-ヘキサン等の有機溶媒に再分散し、洗浄後溶媒を留去することによりベンゾ[b]チオフェン化合物(XXXV)を単離することができる。

(工程3)

工程3は、工程2で得られたベンゾ[b]チオフェン化合物(XXXV)を還元し、チオフェン環の2位と3位の間の二重結合が還元されたヒドロベンゾ[b]チオ

フェン化合物 (XXVIIa) を得る反応である。

還元の方法には特に制限はないが、パラジウム、酸化白金等の触媒の存在下、常圧または加圧した水素で還元する方法が簡便で好ましい。

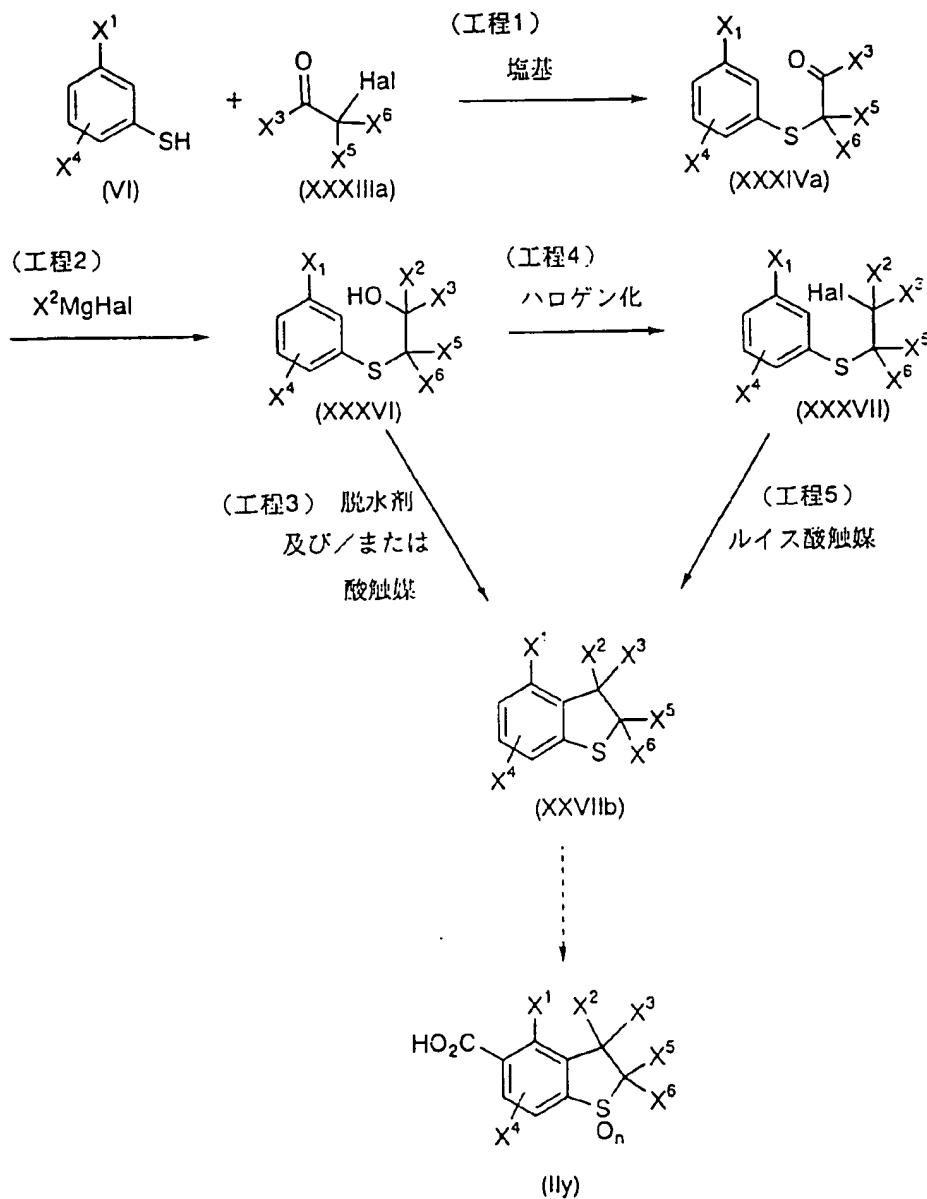
反応終了後、常法に従い、触媒を除去し、溶媒を留去して目的のヒドロベンゾ [b] チオフェン化合物 (XXVIIa) を単離することができる。

以下、ハロゲン化反応、グリニヤール反応、酸化反応は製造スキーム 7 の工程 3、4、5 と同様にして達成され、目的とする芳香族カルボン酸誘導体 (IIy) が得られる。

(以下余白)

一般式 (IIy) で表わされる芳香族カルボン酸誘導体は一般に以下の製造スキーム 10 で表される方法によって製造される。

製造スキーム 10



(工程 1)

式 (VI) のチオフェノール類と式 (XXXIIIa) で表されるケトン類を、上記製造スキーム 9 と同様の方法で反応させて、式 (XXXIVa) のスルフィド類を製造する。

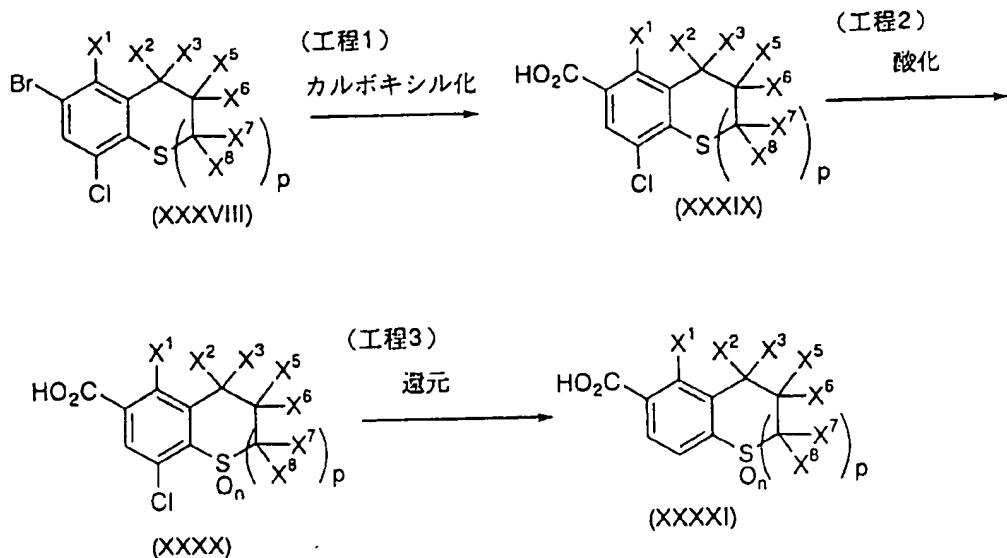
(工程 2)

工程 1 で得られた、式 (XXXIVa) のスルフィド類にグリニヤール試薬を反応させて式 (XXXVI) のアルコール類とする工程である。この工程は典型的なグリニヤール反応であり、詳細は省略する。

以下の工程 3、4、5 は製造スキーム 3 の工程 3、4、5 と同様に行えば良く、詳細は省略する。次いで工程 3 または 5 で得られた化合物 (XXXVIIb) について、上記製造スキーム 7 と同様に反応を行い、式 (IIy) の芳香族カルボン酸誘導体を得る。

一般式 (II) で表わされる芳香族カルボン酸誘導体のうち、 X^1 が水素である芳香族カルボン酸誘導体については以下の製造スキーム 11 によって製造することができる。

(以下余白)

製造スキーム 1 1

(工程 1 および 2)

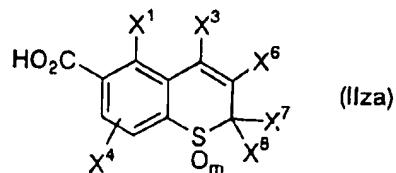
製造スキーム 1 の工程 1～3、又は製造スキーム 4、スキーム 7 の工程 1～3 によって得られる式 (XXXVIII) の出発物質を、製造スキーム 1 の工程 4、および 5 と同様にして、式 (XXXIX) で示される芳香族カルボン酸誘導体 ($n = 0$ 、スルフィド化合物) を経て、式 (XXXX) で示される芳香族カルボン酸誘導体 ($n = 1$ 、スルホン化合物 / $n = 2$ 、スルホキシド化合物) とする工程である。反応の詳細については製造スキーム 1 における説明を参照されたい。

(工程 3)

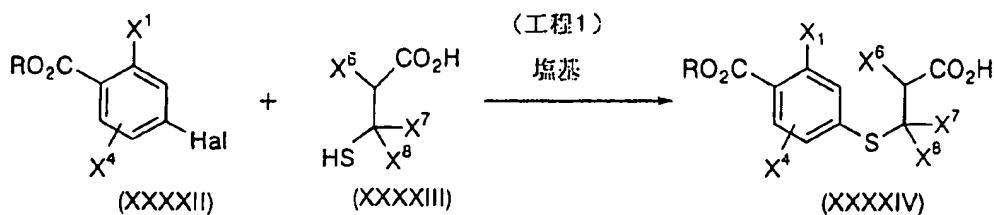
式 (XXXX) の化合物を還元して、式 (XXXI) で表される芳香族カルボン酸誘導体 ($n = 1$ または 2) とする工程である。還元方法としては特に制限はないが、例えばパラジウム、酸化白金等の触媒の存在下で、常圧あるいは加圧した水素を用いて還元する方法や、触媒を用いず、直接、亜鉛末を用いて還元する方法がある。反応で生成する塩化水素を捕捉するために、トリエチルアミン、ビリジン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基を式 (XXXX) の化合物に対して当量以上共存させる。溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒が好ましいが、出発物質を充分に溶解させる為に、60%程度の含水エタノールを用いるのが最も好ましい。反応温度は通常 20～120°C、反応時間は通常 1

～12時間程度である。

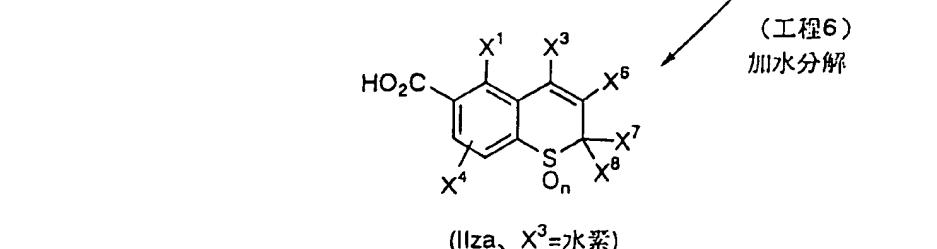
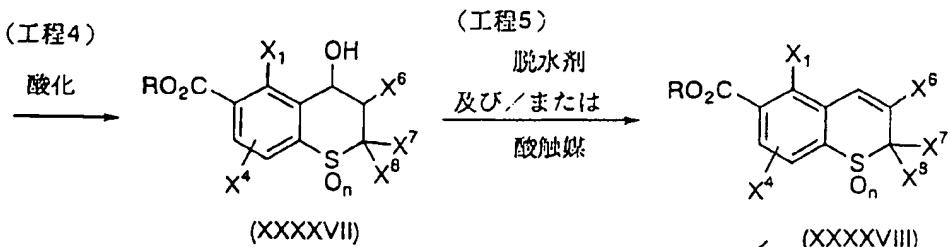
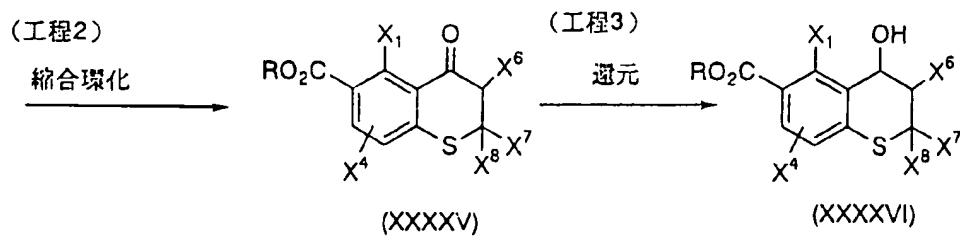
p が1であり、 X^2 と X^5 が一緒になって結合を形成する芳香族カルボン酸誘導体すなわち式 (IIza) で表される化合物は以下のスキーム12あるいは13によって製造される。



製造スキーム12



RはC1～C4アルキル基を表わす



(IIza、 X^3 =水素)

$n=0$ の場合は工程4は不要である。

(工程 1)

式 (XXXXII) で表される、安息香酸エステル類と式 (XXXXIII) で表されるメルカブトプロピオン酸誘導体を縮合反応させて、式 (XXXXIV) で表されるフェニルチオプロピオン酸誘導体とする工程である。この工程は N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルホルムアミドの様な非プロトン性の極性溶媒中で、塩基の存在下で行なうことが好ましい。用いる塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等が挙げられる。塩基は安息香酸エステルに対し 1. 0 ~ 3. 0 モル当量用いる。反応温度は室温から溶媒の沸点まで可能であるが、好ましくは 80°C から 130°C である。反応時間は通常 1 ~ 8 時間である。

(工程 2)

工程 1 で得られたフェニルチオプロピオン酸誘導体 (XXXXIV) を、縮合環化させ、式 (XXXXV) のチオクロマン-4-オン誘導体とする工程である。

縮合方法としては、例えば (i) フェニルチオプロピオン酸誘導体 (XXXXIV) をフッ化水素、硫酸、五塩化リン、リン酸、ポリリン酸、塩化スズ、塩化亜鉛、塩化アルミニウム、アンバーリスト (イオン交換樹脂の商品名) 等の酸触媒の存在下、脱水環化する方法、(ii) フェニルチオプロピオン酸誘導体 (XXXXIV) を、例え塩化チオニル等の塩素化剤と反応させて、酸塩化物とし、上記(i)の方法と同様の酸触媒の存在下環化させる方法等が挙げられる。反応に用いる溶媒としては、反応条件下、不活性なものであれば特に制限はないが、ベンタン、ヘキサン等の炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン等のハロゲン系溶媒が好ましい。また、ポリリン酸を溶媒兼酸触媒として用いる方法も好適である。上記(i)の縮合環化方法において、酸触媒は、フェニルチオプロピオン酸誘導体 (XXXXIV) に対して 0. 01 ~ 20 モル当量、好ましくは 1. 0 ~ 10 モル当量使用する。反応温度は通常室温 ~ 120°C の範囲であるが、好ましくは 50 ~ 100°C である。反応時間は通常 30 分 ~ 8 時間であるが、好ましくは 30 分 ~ 2 時間である。上記(ii)の縮合環化方法において、塩素化剤はフェニルチオプロピオン酸誘導体 (XXXXIV) に対して、1. 0 ~ 3. 0 モル当量、好ましくは 1. 1 ~ 1. 5 モル当量使用する。酸塩化物とする反応の反応温度は通常 0 ~ 120°C の範囲であり、好ましくは室温 ~ 溶媒の還流温度である。反応時間は通常 30 分

～8時間であるが、好ましくは30分～2時間である。(ii)の環化方法で用いる酸触媒は、酸塩化物に対して0.01～1.0モル当量、好ましくは0.1～1.0モル当量使用する。酸触媒による反応の反応温度は通常室温～120°Cであるが、好ましくは室温～80°Cである。反応時間は通常30分～8時間であるが、好ましくは2～4時間である。

(工程3)

工程2で得られたチオクロマン-4-オン誘導体(XXXXV)を還元して、式(XXXXVI)で表わされるヒドロキシチオクロマン誘導体を得る工程である。

還元方法には特に制限はないが、(i)例えばアルコール、ジクロロメタン等の反応に不活性な溶媒中、例えば水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を用いる方法や、(ii)パラジウム、ニッケル等の還元触媒存在下、常圧または加圧下に水素添加する方法が挙げられる。上記還元方法(i)において、還元剤はチオクロマン-4-オン誘導体(XXXXV)に対して1.0～5.0モル当量、好ましくは1.1～2.0モル当量用いる。反応温度は通常-20～50°Cであるが、好ましくは0～20°Cである。反応時間は通常30分～8時間であるが、好ましくは30分～2時間である。上記還元方法(ii)において、還元剤はチオクロマン-4-オン誘導体(XXXXV)に対して1～50重量%、好ましくは10～20重量%使用する。水素圧は通常、常圧～100kg/cm²であるが、好ましくは10～50kg/cm²である。反応温度は室温～100°Cであり、反応時間は1～8時間である。

工程3の好ましい反応態様としては、エタノール、ジクロロエタンを溶媒として用い、水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元する方法が挙げられる。この場合の反応温度は0°C～室温、反応時間は30分～2時間が好ましい。

水素化ホウ素ナトリウムで還元反応を行った場合、反応終了後、反応液を氷水中に注ぎ、ジクロロメタンで抽出する。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を留去することにより、粗生成物が得られる。この粗生成物は、精製することなく、そのまま次の反応に供することができる。

(工程4)

工程4は、工程3で得られたヒドロキシチオクロマン誘導体(XXXXVI)を酸化

してヒドロキシチオクロマンオキシド (XXXXVII) を得る工程であるが、基本的に前記製造スキーム 1 の工程 5 と同じ酸化反応であり、これに準じて行えば良く、詳細は省略する。

(工程 5)

工程 5 は、工程 4 で得られたヒドロキシチオクロマンオキシド (XXXXVII) を脱水して 3, 4-デヒドロチオクロマン類 (XXXXVIII) を得る工程であるが、基本的に前記製造スキーム 4 の工程 2 と同じ脱水反応であり、これに準じて行えば良く、詳細は省略する。

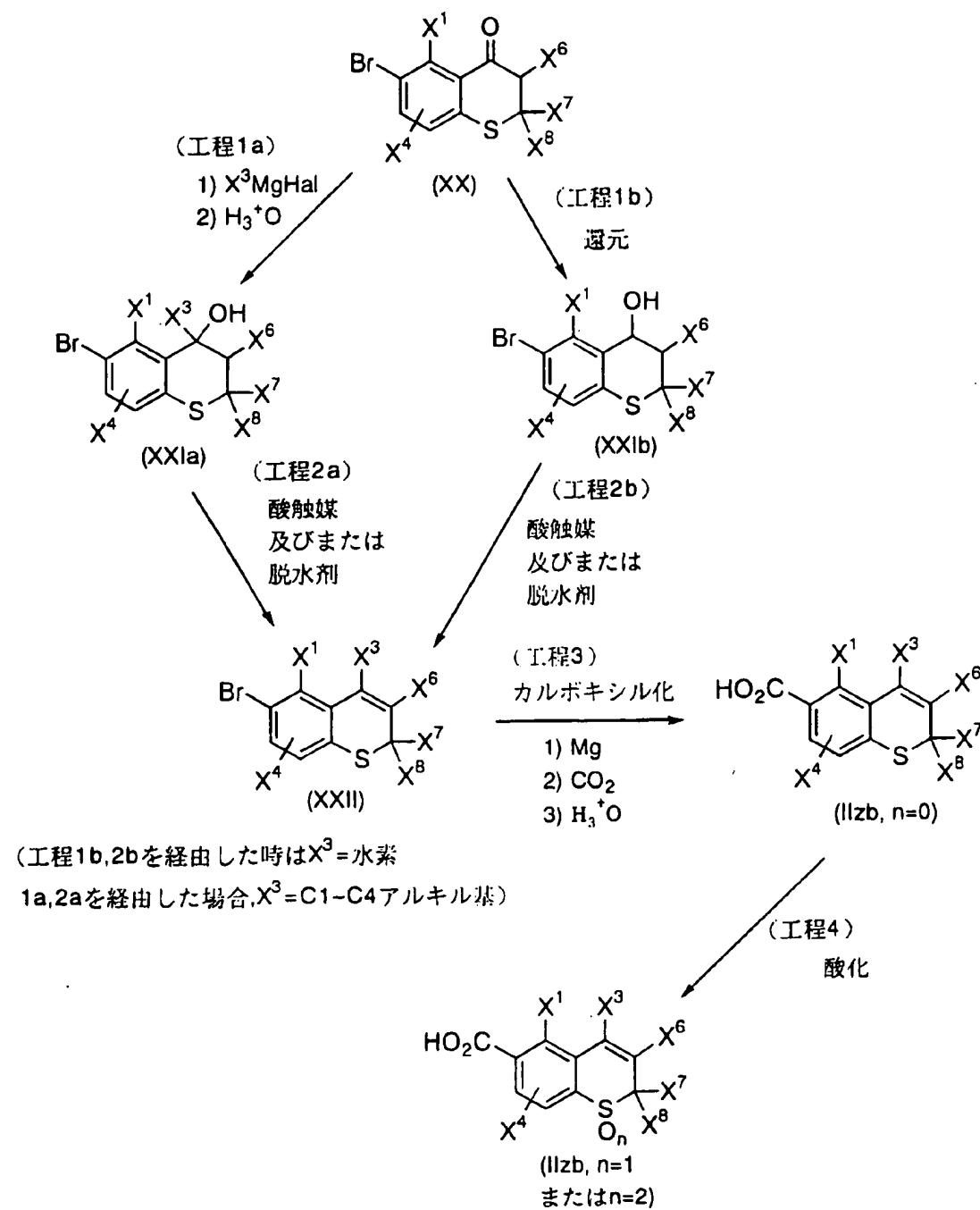
(工程 6)

工程 6 は、工程 5 で得られた 3, 4-デヒドロチオクロマン類 (XXXXVIII) を加水分解して、目的の芳香族カルボン酸 (IIza、X³=水素) を得る工程である。これはよく知られたエステルの加水分解反応であり、詳細は省略する。なおこの工程は工程 4 あるいは工程 5 に先立って行うことも可能である。

(以下余白)

製造スキーム 1 3

製造スキーム 1 3 は X^3 が水素である式 (IIza) の芳香族カルボン酸誘導体の製造方法である。



工程 1 a、2 a を経由した場合に R^3 が $C_1 \sim C_4$ アルキル基である式 (IIza) の芳香族カルボン酸誘導体が得られ、工程 1 b、2 b を経由した場合に R^3 が水素である式 (IIzb) の芳香族カルボン酸が得られる。

工程 1 a、2 a はそれぞれ、スキーム 4 の工程 1 あるいは 2 と本質的に同じであり、詳細は省略する。

(工程 1 b)

臭素化チオクロマンー 4-オントン化合物 (XX) を還元して臭素化チオクロマンー 4-オール化合物 (XXIb) とする工程である。

ここで用いる還元剤としては、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素ナトリウムが挙げられる。還元剤は、臭素化チオクロマンー 4-オール化合物 (XXIb) に対して一般に 0.3 ~ 1.2 等量、好ましくは 0.5 ~ 1.0 等量用いる。

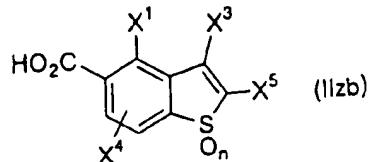
反応温度は、一般に 0 ~ 60°C であるが、好ましくは 0 ~ 10°C である。反応時間は、一般に 10 分 ~ 8 時間であるが、通常 10 分 ~ 2 時間で完結する。

反応終了後、常法に従い、反応液に希塩酸等の酸を加え、酢酸エチル等の有機溶媒を加えて分液する。得られた有機層を洗浄、乾燥後、溶媒を留去することにより目的の臭素化チオクロマンー 4-オール化合物 (XXIb) を単離することができる。

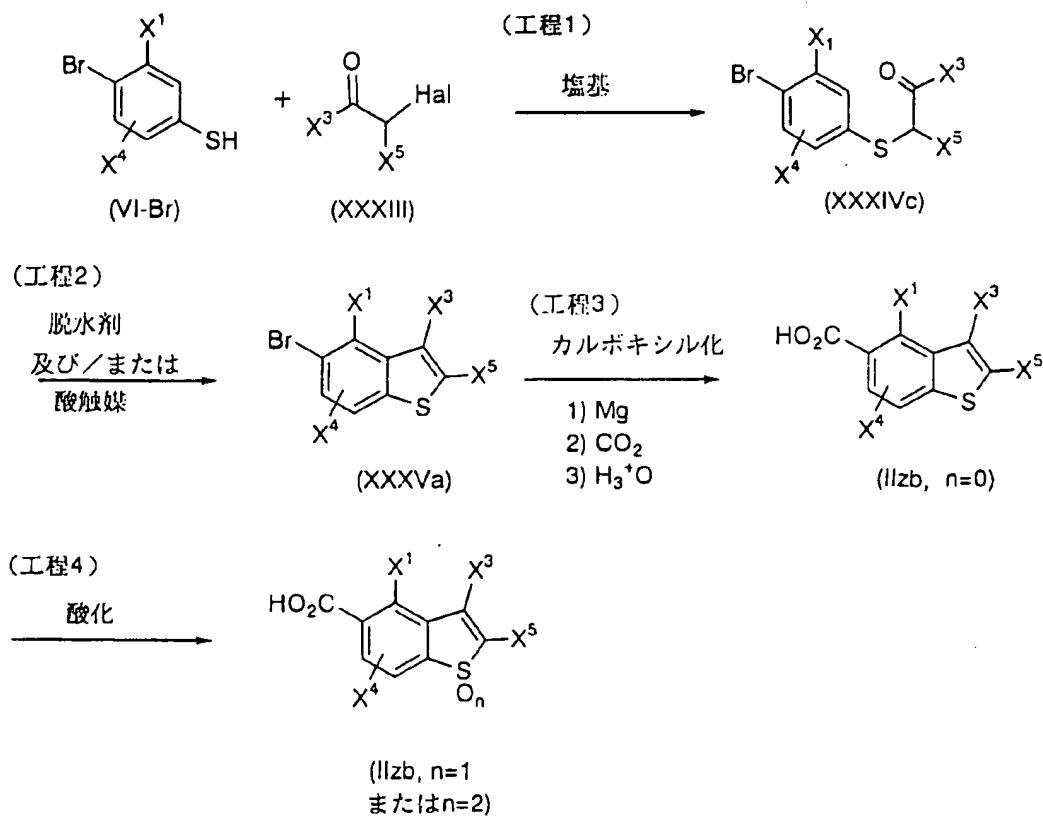
工程 2 b は本質的にスキーム 4 の工程 2 と同じであり、詳細は省略する。

工程 3 および 4 はそれぞれ、スキーム 1 の工程 4 あるいは 5 と本質的に同じ反応であり、詳細は省略する。

p が 0 であり、 X^2 と X^5 が一緒になって結合を形成する芳香族カルボン酸誘導体 (II) すなわち式 (IIzb) で表される化合物は以下のスキーム 14 によって製造される。



製造スキーム 14

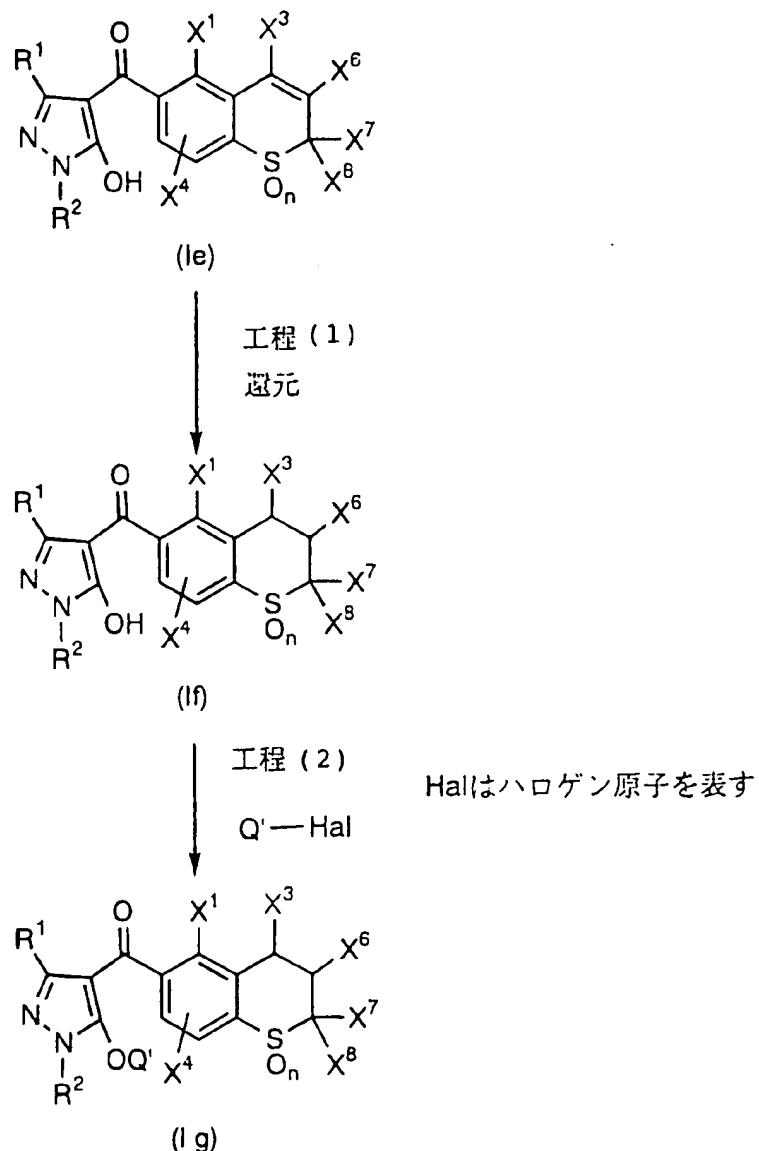


出発物質としてスキーム 9 の式 (VI) で表される置換チオフェノールの代わりに、式 (VI-Br) で表される臭素置換チオフェノール誘導体を用いる。この臭素置換チオフェノール誘導体も、式 (VI) の置換チオフェノールと同様の公知の方法によって得られる。

以下工程 1 および 2 はそれぞれスキーム 9 の工程 1 および 2 と本質的に同じ反応であり、工程 3 および 4 はそれぞれスキーム 7 の工程 4 あるいは 5 と同じであり、詳細は省略する。

本発明の新規ピラゾール誘導体のうち、pが1であり、 X^2 および X^5 がともに水素である、一般式 (If) あるいは (Ig) で表されるピラゾール誘導体は、以下の方法によっても得られる。

ピラゾール誘導体の製造方法（2）



(工程 1)

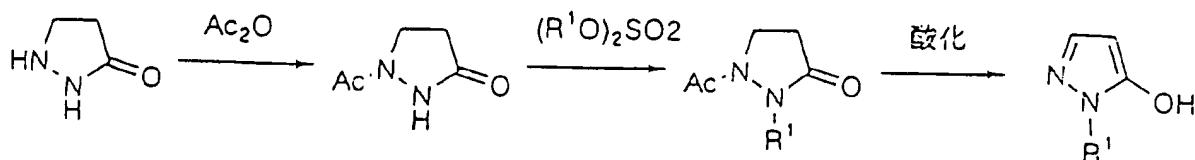
式 (Ie) のピラゾール誘導体を還元して本発明のピラゾール誘導体 (If) とする工程である。還元方法としては、パラジウム、酸化白金等の触媒下、常圧、あるいは加圧した水素を用いて還元することが好ましい。用いる触媒の量は式 (Ie) のピラゾール誘導体に対して 5~20 重量%、溶媒としてメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒を用いることが好ましい。反応温度は室温から 80 °C 程度であるが、通常室温で円滑に反応が進行する。反応時間は 2 時間から 24 時間程度である。

(工程 2)

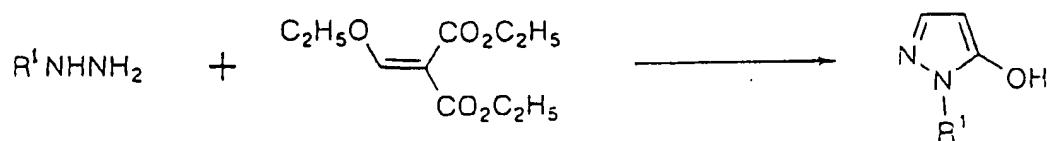
工程 2 は、ピラゾール誘導体 (If) に $Q^1 - H a l$ を反応させることによりピラゾール誘導体 (Ig) を得る工程であるが、ピラゾール誘導体の製造方法 (1) の工程 2 と基本的に同じであり、この部分の説明を参照されたい。

本発明のピラゾール誘導体 (I) を製造するための出発原料である一般式 (III) で表される 5-ヒドロキシピラゾール類は、その置換基に応じて以下のいずれかの方法によって製造することができる。下記反応式中、 R^1 および R^2 は一般式 (I) において定義したとおりである。

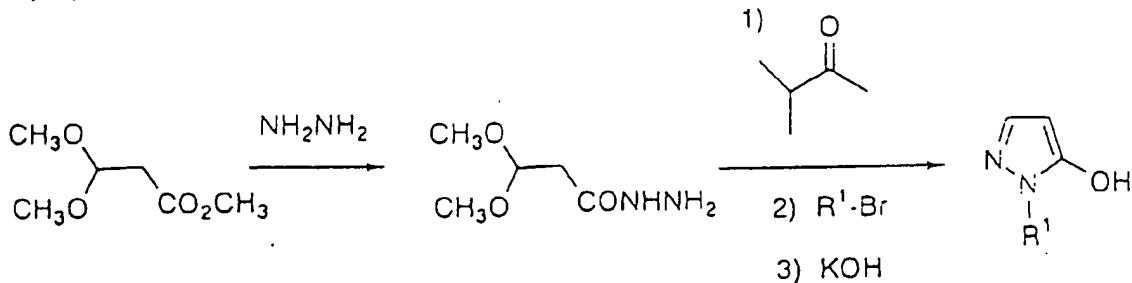
(1) 東ドイツ特許第 83145 号公報記載の方法



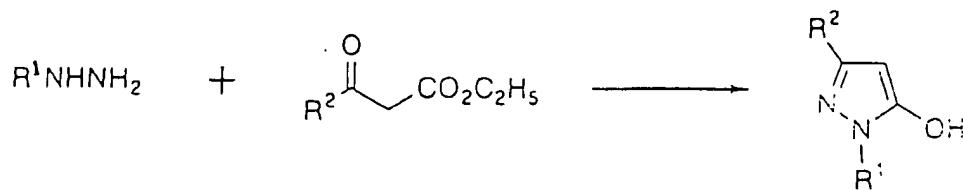
(2) 米国特許第 4744815 号公報記載の方法



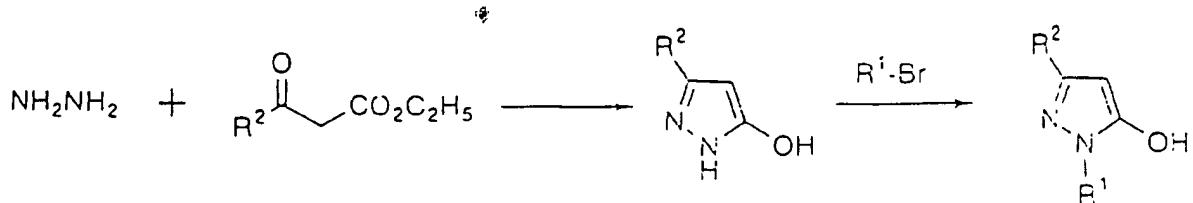
(3) 日本特許公開平3-44375号公報記載の方法



(4)



(5)



上記(1)～(3)は、

R^2 = 水素原子

である一般式 (III) の 5-ヒドロキシピラゾール類の製造方法であり、

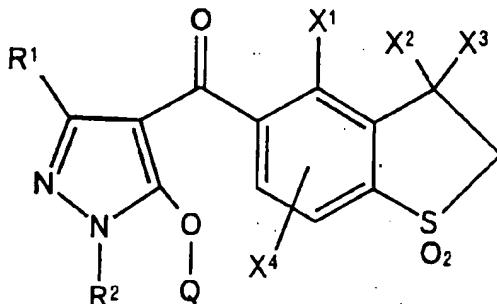
上記(4)および(5)は、

$R^2 = C_1 \sim C_4$ アルキル基、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル基または $C_2 \sim C_4$ アルコキ
シアルキル基

である一般式 (III) の 5-ヒドロキシピラゾール類の製造方法である。

以下表1に、本発明の式(I)に包含されるピラゾール誘導体のうち、 $p = 0$ 、 $X^5 = X^6 =$ 水素原子である場合の化合物の例を示すが、本発明の化合物はこれらに限定されるものではない。

表1 (その1)



化合物No.	R ¹	R ²	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	Q
1	H	CH ₃	H	H	H	H	H
2	H	CH ₃	H	H	H	H	n-PrSO ₂
3	H	CH ₃	H	H	H	H	p-Tos
4	H	CH ₃	H	H	H	7-CH ₃	H
5	H	CH ₃	H	H	H	7-CH ₃	n-PrSO ₂
6	H	CH ₃	H	H	H	7-CH ₃	p-Tos
7	H	CH ₃	H	H	CH ₃	H	H
8	H	CH ₃	H	H	CH ₃	H	n-PrSO ₂
9	H	CH ₃	H	H	CH ₃	H	p-Tos
10	H	CH ₃	H	H	CH ₃	7-CH ₃	H
11	H	CH ₃	H	H	CH ₃	7-CH ₃	n-PrSO ₂
12	H	CH ₃	H	H	CH ₃	7-CH ₃	p-Tos
13	H	CH ₃	H	CH ₃	H	H	H
14	H	CH ₃	H	CH ₃	H	H	n-PrSO ₂
15	H	CH ₃	H	CH ₃	H	H	p-Tos
16	H	CH ₃	H	CH ₃	H	7-CH ₃	H
17	H	CH ₃	H	CH ₃	H	7-CH ₃	n-PrSO ₂
18	H	CH ₃	H	CH ₃	H	7-CH ₃	p-Tos
19	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	H
20	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	n-PrSO ₂
21	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	H	p-Tos
22	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	7-CH ₃	H
23	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	7-CH ₃	n-PrSO ₂
24	H	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	7-CH ₃	p-Tos
25	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H
26	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	n-PrSO ₂

表1 (その2)

化合物No.	R ¹	R ²	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	Q
27	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H	p-Tos
28	H	CH ₃	CH ₃	H	H	7-CH ₃	H
29	H	CH ₃	CH ₃	H	H	7-CH ₃	n-PrSO ₂
30	H	CH ₃	CH ₃	H	H	7-CH ₃	p-Tos
31	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	H
32	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	n-PrSO ₂
33	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	p-Tos
34	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	7-CH ₃	H
35	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	7-CH ₃	n-PrSO ₂
36	H	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	7-CH ₃	p-Tos
37	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H
38	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	n-PrSO ₂
39	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	p-Tos
40	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	7-CH ₃	H
41	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	7-CH ₃	n-PrSO ₂
42	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	7-CH ₃	p-Tos
43	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
44	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	n-PrSO ₂
45	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	p-Tos
46	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	7-CH ₃	H
47	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	7-CH ₃	n-PrSO ₂
48	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	7-CH ₃	p-Tos
49	H	C ₂ H ₅	H	H	H	H	H
50	H	C ₂ H ₅	H	H	H	H	n-PrSO ₂
51	H	C ₂ H ₅	H	H	H	H	p-Tos
52	H	C ₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	H
53	H	C ₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	n-PrSO ₂
54	H	C ₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	p-Tos
55	H	C ₂ H ₅	H	H	CH ₃	H	H
56	H	C ₂ H ₅	H	H	CH ₃	H	n-PrSO ₂
57	H	C ₂ H ₅	H	H	CH ₃	H	p-Tos
58	H	C ₂ H ₅	H	H	CH ₃	7-CH ₃	H
59	H	C ₂ H ₅	H	H	CH ₃	7-CH ₃	n-PrSO ₂
60	H	C ₂ H ₅	H	H	CH ₃	7-CH ₃	p-Tos
61	H	C ₂ H ₅	H	CH ₃	H	H	H
62	H	C ₂ H ₅	H	CH ₃	H	H	n-PrSO ₂
63	H	C ₂ H ₅	H	CH ₃	H	H	p-Tos

表1 (その3)

化合物No.	R ¹	R ²	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	Q
64	H	C ₂ H ₅	H	CH ₃	H	7-CH ₃	H
65	H	C ₂ H ₅	H	CH ₃	H	7-CH ₃	n-PrSO ₂
66	H	C ₂ H ₅	H	CH ₃	H	7-CH ₃	p-Tos
67	H	C ₂ H ₅	H	CH ₃	CH ₃	H	H
68	H	C ₂ H ₅	H	CH ₃	CH ₃	H	n-PrSO ₂
69	H	C ₂ H ₅	H	CH ₃	CH ₃	H	p-Tos
70	H	C ₂ H ₅	H	CH ₃	CH ₃	7-CH ₃	H
71	H	C ₂ H ₅	H	CH ₃	CH ₃	7-CH ₃	n-PrSO ₂
72	H	C ₂ H ₅	H	CH ₃	CH ₃	7-CH ₃	p-Tos
73	H	C ₂ H ₅	CH ₃	H	H	H	H
74	H	C ₂ H ₅	CH ₃	H	H	H	n-PrSO ₂
75	H	C ₂ H ₅	CH ₃	H	H	H	p-Tos
76	H	C ₂ H ₅	CH ₃	H	H	7-CH ₃	H
77	H	C ₂ H ₅	CH ₃	H	H	7-CH ₃	n-PrSO ₂
78	H	C ₂ H ₅	CH ₃	H	H	7-CH ₃	p-Tos
79	H	C ₂ H ₅	CH ₃	H	CH ₃	H	H
80	H	C ₂ H ₅	CH ₃	H	CH ₃	H	n-PrSO ₂
81	H	C ₂ H ₅	CH ₃	H	CH ₃	H	p-Tos
82	H	C ₂ H ₅	CH ₃	H	CH ₃	7-CH ₃	H
83	H	C ₂ H ₅	CH ₃	H	CH ₃	7-CH ₃	n-PrSO ₂
84	H	C ₂ H ₅	CH ₃	H	CH ₃	7-CH ₃	p-Tos
85	H	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	H	H	H
86	H	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	H	H	n-PrSO ₂
87	H	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	H	H	p-Tos
88	H	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	H	7-CH ₃	H
89	H	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	H	7-CH ₃	n-PrSO ₂
90	H	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	H	7-CH ₃	p-Tos
91	H	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
92	H	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	n-PrSO ₂
93	H	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	p-Tos
94	H	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₃	7-CH ₃	H
95	H	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₃	7-CH ₃	n-PrSO ₂
96	H	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₃	7-CH ₃	p-Tos
97	H	C ₃ H ₇	H	H	H	H	H
98	H	C ₃ H ₇	H	H	H	H	n-PrSO ₂
99	H	C ₃ H ₇	H	H	H	H	p-Tos
100	H	C ₃ H ₇	H	H	H	7-CH ₃	H

表1 (その4)

化合物No.	R ¹	R ²	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	Q
101	H	C ₃ H ₇	H	H	H	7-CH ₃	n-PrSO ₂
102	H	C ₃ H ₇	H	H	H	7-CH ₃	p-Tos
103	H	C ₃ H ₇	H	H	CH ₃	H	H
104	H	C ₃ H ₇	H	H	CH ₃	H	n-PrSO ₂
105	H	C ₃ H ₇	H	H	CH ₃	H	p-Tos
106	H	C ₃ H ₇	H	H	CH ₃	7-CH ₃	H
107	H	C ₃ H ₇	H	H	CH ₃	7-CH ₃	n-PrSO ₂
108	H	C ₃ H ₇	H	H	CH ₃	7-CH ₃	p-Tos
109	H	C ₃ H ₇	H	CH ₃	H	H	H
110	H	C ₃ H ₇	H	CH ₃	H	H	n-PrSO ₂
111	H	C ₃ H ₇	H	CH ₃	H	H	p-Tos
112	H	C ₃ H ₇	H	CH ₃	H	7-CH ₃	H
113	H	C ₃ H ₇	H	CH ₃	H	7-CH ₃	n-PrSO ₂
114	H	C ₃ H ₇	H	CH ₃	H	7-CH ₃	p-Tos
115	H	C ₃ H ₇	H	CH ₃	CH ₃	H	H
116	H	C ₃ H ₇	H	CH ₃	CH ₃	H	n-PrSO ₂
117	H	C ₃ H ₇	H	CH ₃	CH ₃	H	p-Tos
118	H	C ₃ H ₇	H	CH ₃	CH ₃	7-CH ₃	H
119	H	C ₃ H ₇	H	CH ₃	CH ₃	7-CH ₃	n-PrSO ₂
120	H	C ₃ H ₇	H	CH ₃	CH ₃	7-CH ₃	p-Tos
121	H	C ₃ H ₇	CH ₃	H	H	H	H
122	H	C ₃ H ₇	CH ₃	H	H	H	n-PrSO ₂
123	H	C ₃ H ₇	CH ₃	H	H	H	p-Tos
124	H	C ₃ H ₇	CH ₃	H	H	7-CH ₃	H
125	H	C ₃ H ₇	CH ₃	H	H	7-CH ₃	n-PrSO ₂
126	H	C ₃ H ₇	CH ₃	H	H	7-CH ₃	p-Tos
127	H	C ₃ H ₇	CH ₃	H	CH ₃	H	H
128	H	C ₃ H ₇	CH ₃	H	CH ₃	H	n-PrSO ₂
129	H	C ₃ H ₇	CH ₃	H	CH ₃	H	p-Tos
130	H	C ₃ H ₇	CH ₃	H	CH ₃	7-CH ₃	H
131	H	C ₃ H ₇	CH ₃	H	CH ₃	7-CH ₃	n-PrSO ₂
132	H	C ₃ H ₇	CH ₃	H	CH ₃	7-CH ₃	p-Tos
133	H	C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	H	H	H
134	H	C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	H	H	n-PrSO ₂
135	H	C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	H	H	p-Tos
136	H	C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	H	7-CH ₃	H
137	H	C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	H	7-CH ₃	n-PrSO ₂

表1 (その5)

化合物No.	R ¹	R ²	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	Q
138	H	C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	H	7-CH ₃	p-Tos
139	H	C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
140	H	C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	n-PrSO ₂
141	H	C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	p-Tos
142	H	C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	CH ₃	7-CH ₃	H
143	H	C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	CH ₃	7-CH ₃	n-PrSO ₂
144	H	C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	CH ₃	7-CH ₃	p-Tos
145	CH ₃	CH ₃	H	H	H	H	H
146	CH ₃	C ₃ H ₇	H	H	H	H	n-PrSO ₂
147	CH ₃	C ₃ H ₇	H	H	H	H	p-Tos
148	CH ₃	C ₃ H ₇	H	H	H	7-CH ₃	H
149	CH ₃	C ₃ H ₇	H	H	H	7-CH ₃	n-PrSO ₂
150	CH ₃	C ₃ H ₇	H	H	H	7-CH ₃	p-Tos
151	CH ₃	C ₃ H ₇	H	H	CH ₃	H	H
152	CH ₃	C ₃ H ₇	H	H	CH ₃	H	n-PrSO ₂
153	CH ₃	C ₃ H ₇	H	H	CH ₃	H	p-Tos
154	CH ₃	C ₃ H ₇	H	H	CH ₃	7-CH ₃	H
155	CH ₃	C ₃ H ₇	H	H	CH ₃	7-CH ₃	n-PrSO ₂
156	CH ₃	C ₃ H ₇	H	H	CH ₃	7-CH ₃	p-Tos
157	CH ₃	C ₃ H ₇	H	CH ₃	H	H	H
158	CH ₃	C ₃ H ₇	H	CH ₃	H	H	n-PrSO ₂
159	CH ₃	C ₃ H ₇	H	CH ₃	H	H	p-Tos
160	CH ₃	C ₃ H ₇	H	CH ₃	H	7-CH ₃	H
161	CH ₃	C ₃ H ₇	H	CH ₃	H	7-CH ₃	n-PrSO ₂
162	CH ₃	C ₃ H ₇	H	CH ₃	H	7-CH ₃	p-Tos
163	CH ₃	C ₃ H ₇	H	CH ₃	CH ₃	H	H
164	CH ₃	C ₃ H ₇	H	CH ₃	CH ₃	H	n-PrSO ₂
165	CH ₃	C ₃ H ₇	H	CH ₃	CH ₃	H	p-Tos
166	CH ₃	C ₃ H ₇	H	CH ₃	CH ₃	7-CH ₃	H
167	CH ₃	C ₃ H ₇	H	CH ₃	CH ₃	7-CH ₃	n-PrSO ₂
168	CH ₃	C ₃ H ₇	H	CH ₃	CH ₃	7-CH ₃	p-Tos
169	CH ₃	C ₃ H ₇	CH ₃	H	H	H	H
170	CH ₃	C ₃ H ₇	CH ₃	H	H	H	n-PrSO ₂
171	CH ₃	C ₃ H ₇	CH ₃	H	H	H	p-Tos
172	CH ₃	C ₃ H ₇	CH ₃	H	H	7-CH ₃	H
173	CH ₃	C ₃ H ₇	CH ₃	H	H	7-CH ₃	n-PrSO ₂
174	CH ₃	C ₃ H ₇	CH ₃	H	H	7-CH ₃	p-Tos

表1 (その6)

化合物No.	R ¹	R ²	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	Q
175	CH ₃	C ₃ H ₇	CH ₃	H	CH ₃	H	H
176	CH ₃	C ₃ H ₇	CH ₃	H	CH ₃	H	n-PrSO ₂
177	CH ₃	C ₃ H ₇	CH ₃	H	CH ₃	H	p-Tos
178	CH ₃	C ₃ H ₇	CH ₃	H	CH ₃	7-CH ₃	H
179	CH ₃	C ₃ H ₇	CH ₃	H	CH ₃	7-CH ₃	n-PrSO ₂
180	CH ₃	C ₃ H ₇	CH ₃	H	CH ₃	7-CH ₃	p-Tos
181	CH ₃	C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	H	H	H
182	CH ₃	C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	H	H	n-PrSO ₂
183	CH ₃	C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	H	H	p-Tos
184	CH ₃	C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	H	7-CH ₃	H
185	CH ₃	C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	H	7-CH ₃	n-PrSO ₂
186	CH ₃	C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	H	7-CH ₃	p-Tos
187	CH ₃	C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
188	CH ₃	C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	n-PrSO ₂
189	CH ₃	C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	p-Tos
190	CH ₃	C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	CH ₃	7-CH ₃	H
191	CH ₃	C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	CH ₃	7-CH ₃	n-PrSO ₂
192	CH ₃	C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	CH ₃	7-CH ₃	p-Tos
193	CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	H	H	H
194	CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	H	H	n-PrSO ₂
195	CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	H	H	p-Tos
196	CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	H
197	CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	n-PrSO ₂
198	CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	H	7-CH ₃	p-Tos
199	CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	CH ₃	H	H
200	CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	CH ₃	H	n-PrSO ₂
201	CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	CH ₃	H	p-Tos
202	CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	CH ₃	7-CH ₃	H
203	CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	CH ₃	7-CH ₃	n-PrSO ₂
204	CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	CH ₃	7-CH ₃	p-Tos
205	CH ₃	C ₂ H ₅	H	CH ₃	H	H	H
206	CH ₃	C ₂ H ₅	H	CH ₃	H	H	n-PrSO ₂
207	CH ₃	C ₂ H ₅	H	CH ₃	H	H	p-Tos
208	CH ₃	C ₂ H ₅	H	CH ₃	H	7-CH ₃	H
209	CH ₃	C ₂ H ₅	H	CH ₃	H	7-CH ₃	n-PrSO ₂
210	CH ₃	C ₂ H ₅	H	CH ₃	H	7-CH ₃	p-Tos
211	CH ₃	C ₂ H ₅	H	CH ₃	CH ₃	H	H

表1 (その7)

化合物No.	R ¹	R ²	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	Q
212	CH ₃	C ₂ H ₅	H	CH ₃	CH ₃	H	n-PrSO ₂
213	CH ₃	C ₂ H ₅	H	CH ₃	CH ₃	H	p-Tos
214	CH ₃	C ₂ H ₅	H	CH ₃	CH ₃	7-CH ₃	H
215	CH ₃	C ₂ H ₅	H	CH ₃	CH ₃	7-CH ₃	n-PrSO ₂
216	CH ₃	C ₂ H ₅	H	CH ₃	CH ₃	7-CH ₃	p-Tos
217	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	H	H	H	H
218	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	H	H	H	n-PrSO ₂
219	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	H	H	H	p-Tos
220	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	H	H	7-CH ₃	H
221	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	H	H	7-CH ₃	n-PrSO ₂
222	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	H	H	7-CH ₃	p-Tos
223	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	H	CH ₃	H	H
224	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	H	CH ₃	H	n-PrSO ₂
225	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	H	CH ₃	H	p-Tos
226	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	H	CH ₃	7-CH ₃	H
227	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	H	CH ₃	7-CH ₃	n-PrSO ₂
228	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	H	CH ₃	7-CH ₃	p-Tos
229	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	H	H	H
230	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	H	H	n-PrSO ₂
231	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	H	H	p-Tos
232	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	H	7-CH ₃	H
233	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	H	7-CH ₃	n-PrSO ₂
234	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	H	7-CH ₃	p-Tos
235	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
236	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	n-PrSO ₂
237	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	p-Tos
238	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₃	7-CH ₃	H
239	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₃	7-CH ₃	n-PrSO ₂
240	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH ₃	7-CH ₃	p-Tos
241	CH ₃	C ₃ H ₇	H	H	H	H	H
242	CH ₃	C ₃ H ₇	H	H	H	H	n-PrSO ₂
243	CH ₃	C ₃ H ₇	H	H	H	H	p-Tos
244	CH ₃	C ₃ H ₇	H	H	H	7-CH ₃	H
245	CH ₃	C ₃ H ₇	H	H	H	7-CH ₃	n-PrSO ₂
246	CH ₃	C ₃ H ₇	H	H	H	7-CH ₃	p-Tos
247	CH ₃	C ₃ H ₇	H	H	CH ₃	H	H
248	CH ₃	C ₃ H ₇	H	H	CH ₃	H	n-PrSO ₂

表1 (その8)

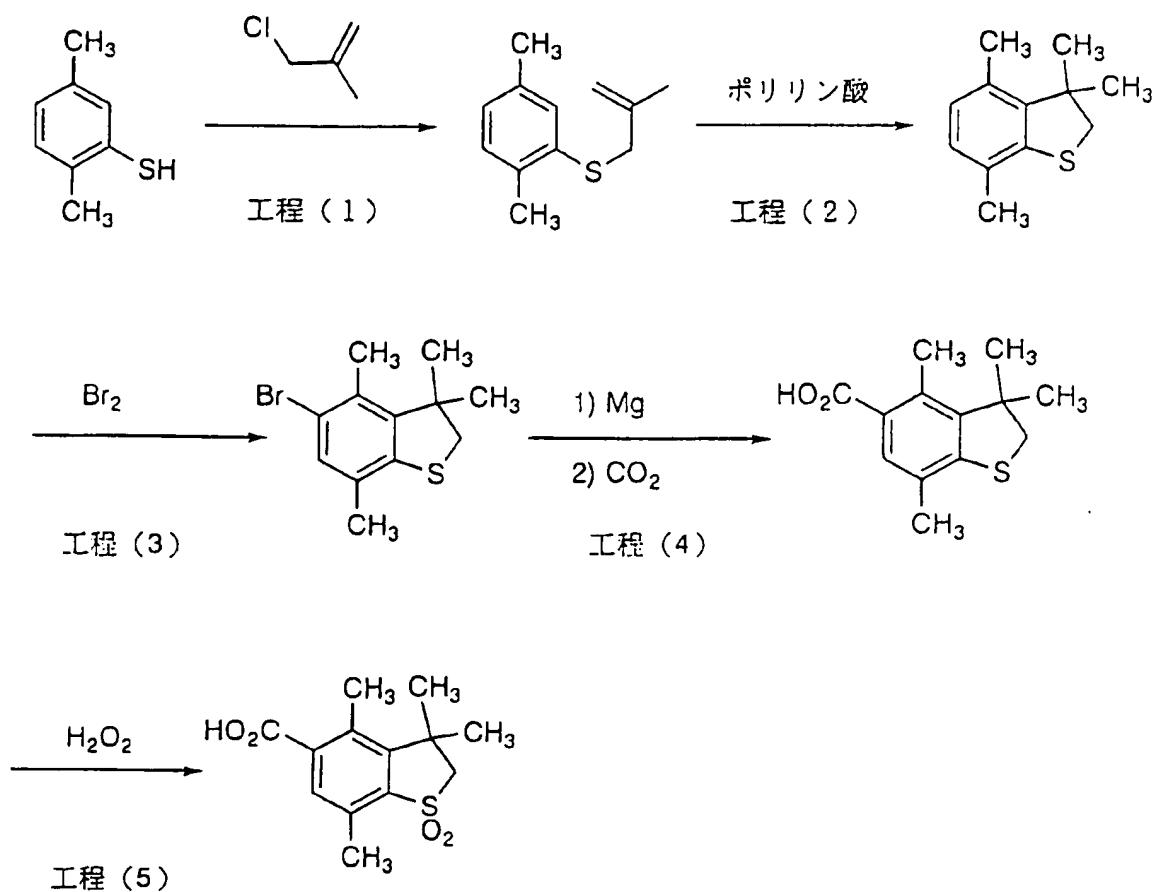
化合物No.	R ¹	R ²	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	Q
249	CH ₃	C ₃ H ₇	H	H	CH ₃	H	p-Tos
250	CH ₃	C ₃ H ₇	H	H	CH ₃	7-CH ₃	H
251	CH ₃	C ₃ H ₇	H	H	CH ₃	7-CH ₃	n-PrSO ₂
252	CH ₃	C ₃ H ₇	H	H	CH ₃	7-CH ₃	p-Tos
253	CH ₃	C ₃ H ₇	H	CH ₃	H	H	H
254	CH ₃	C ₃ H ₇	H	CH ₃	H	H	n-PrSO ₂
255	CH ₃	C ₃ H ₇	H	CH ₃	H	H	p-Tos
256	CH ₃	C ₃ H ₇	H	CH ₃	H	7-CH ₃	H
257	CH ₃	C ₃ H ₇	H	CH ₃	H	7-CH ₃	n-PrSO ₂
258	CH ₃	C ₃ H ₇	H	CH ₃	H	7-CH ₃	p-Tos
259	CH ₃	C ₃ H ₇	H	CH ₃	CH ₃	H	H
260	CH ₃	C ₃ H ₇	H	CH ₃	CH ₃	H	n-PrSO ₂
261	CH ₃	C ₃ H ₇	H	CH ₃	CH ₃	H	p-Tos
262	CH ₃	C ₃ H ₇	H	CH ₃	CH ₃	7-CH ₃	H
263	CH ₃	C ₃ H ₇	H	CH ₃	CH ₃	7-CH ₃	n-PrSO ₂
264	CH ₃	C ₃ H ₇	H	CH ₃	CH ₃	7-CH ₃	p-Tos
265	CH ₃	C ₃ H ₇	CH ₃	H	H	H	H
266	CH ₃	C ₃ H ₇	CH ₃	H	H	H	n-PrSO ₂
267	CH ₃	C ₃ H ₇	CH ₃	H	H	H	p-Tos
268	CH ₃	C ₃ H ₇	CH ₃	H	H	7-CH ₃	H
269	CH ₃	C ₃ H ₇	CH ₃	H	H	7-CH ₃	n-PrSO ₂
270	CH ₃	C ₃ H ₇	CH ₃	H	H	7-CH ₃	p-Tos
271	CH ₃	C ₃ H ₇	CH ₃	H	CH ₃	H	H
272	CH ₃	C ₃ H ₇	CH ₃	H	CH ₃	H	n-PrSO ₂
273	CH ₃	C ₃ H ₇	CH ₃	H	CH ₃	H	p-Tos
274	CH ₃	C ₃ H ₇	CH ₃	H	CH ₃	7-CH ₃	H
275	CH ₃	C ₃ H ₇	CH ₃	H	CH ₃	7-CH ₃	n-PrSO ₂
276	CH ₃	C ₃ H ₇	CH ₃	H	CH ₃	7-CH ₃	p-Tos
277	CH ₃	C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	H	H	H
278	CH ₃	C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	H	H	n-PrSO ₂
279	CH ₃	C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	H	H	p-Tos
280	CH ₃	C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	H	7-CH ₃	H
281	CH ₃	C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	H	7-CH ₃	n-PrSO ₂
282	CH ₃	C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	H	7-CH ₃	p-Tos
283	CH ₃	C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H
284	CH ₃	C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	n-PrSO ₂
285	CH ₃	C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	p-Tos
286	CH ₃	C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	CH ₃	7-CH ₃	H
287	CH ₃	C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	CH ₃	7-CH ₃	n-PrSO ₂
288	CH ₃	C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	CH ₃	7-CH ₃	p-Tos

実施例

以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

中間体製造実施例 1

後記する製造実施例 1 で出発原料として用いた 3, 3, 4, 7-テトラメチル-2-ヒドロベンゾ [b] チオフェン-5-カルボン酸-1, 1-ジオキシドは以下の工程で製造した。



工程 (1)

100mlナスフラスコに、2, 5-ジメチルチオフェノール6.9g (50ミリモル)、ハロゲン化オレフィンであるメタリルクロリド5.5g (60ミリモル、1.2当量)、炭酸カリウム6.9g (50ミリモル、1当量) およびアセトン30mlを入れ、1時間加熱還流した。反応液を放冷後、不溶物を滤去し、アセトンを留去した。得られた残渣をn-ヘキサンに再分散し、饱和食塩水で洗净した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去して2-メチル-3-(2, 5-ジメチルフェニルチオ)-1-プロパン8.6g (収率89%)を得た。

N. M. R. (ppm、溶媒：重クロロホルム、内部標準：テトラメチルシラン) : 1.87 (3H, s)、2.28 (3H, s)、2.33 (3H, s)、3.49 (2H, s)、4.87 (2H, m)、6.8-7.3 (3H, m)

I. R. (KBr錠剤、cm⁻¹) : 3090, 2980, 1610

工程 (2)

100mlナスフラスコに、上記工程 (1) で得た2-メチル-3-(2, 5-ジメチルフェニルチオ)-1-プロパン8.6g (45ミリモル)、脱水縮合剤のポリリン酸50g (五酸化二リン (P₂O₅) 300ミリモル (6.7当量) 含有) を入れ、150°Cで2時間反応させた。反応終了後、反応液を冰水に注ぎ、n-ヘキサンで抽出を行った。得られた有機層を饱和食塩水で洗净後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：n-ヘキサン) にて精製して3, 3, 4, 7-テトラメチル-2-ヒドロベンゾ[b]チオフェン1.6g (収率19%)を得た。

N. M. R. (ppm、溶媒：重クロロホルム、内部標準：テトラメチルシラン) : 1.45 (6H, s)、2.21 (3H, s)、2.36 (3H, s)、3.08 (2H, s)、6.80 (2H, dd)

I. R. (KBr錠剤、cm⁻¹) : 2970, 1465, 800

工程 (3)

100mlナスフラスコに上記工程 (2) で得た3, 3, 4, 7-テトラメチル-2-ヒドロベンゾ[b]チオフェン1.6g (8ミリモル) およびクロロホ

ルム 30 ml を入れ、ここに臭素 0.55 ml (10.7 ミリモル、1.34 当量) を滴下した。室温で 1 時間反応させた後、反応液を亜硫酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して、5-ブロモ-3,3,4,7-テトラメチル-2-ヒドロベンゾ [b] チオフェン 1.9 g (収率 85%) を得た。

N. M. R. (ppm、溶媒：重クロロホルム、内部標準：テトラメチルシリソ) : 1.48 (6H, s)、2.18 (3H, s)、2.41 (3H, s)、3.08 (2H, s)、7.20 (1H, s)

I. R. (KBr 錠剤、cm⁻¹) : 2950, 1440, 1100

工程 (4)

100 ml 三口フラスコに、THF 30 ml、マグネシウム 0.7 g (24 ミリモル、3.4 当量) を入れ、臭化エチル 1.52 g (14 ミリモル、2 当量) を滴下して活性化させた後、THF 5 ml に溶解させた上記工程 (3) で得た 5-ブロモ-3,3,4,7-テトラメチル-2-ヒドロベンゾ [b] チオフェン 1.9 g (7.0 ミリモル) を滴下し、4 時間加熱還流した。室温まで放冷後、二酸化炭素ガスを 2 時間バーリングさせた。反応液に 5% 塩酸を滴下して反応を停止させ、酢酸エチルで抽出を行った。得られた有機層を炭酸カリウム水溶液で抽出し、得られた水層を酢酸エチルで洗浄後、5% 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して 3,3,4,7-テトラメチル-2-ヒドロベンゾ [b] チオフェン-5-カルボン酸 1.2 g (収率 70%) を得た。

N. M. R. (ppm、溶媒：重クロロホルム、内部標準：テトラメチルシリソ) : 1.51 (6H, s)、2.22 (3H, s)、2.58 (3H, s)、3.12 (2H, s)、7.62 (1H, s)

I. R. (KBr 錠剤、cm⁻¹) : 3500, 3000, 1690

工程 (5)

100 ml ナスフラスコ中に、上記工程 (4) で得た芳香族カルボン酸の 3,3,4,7-テトラメチル-2-ヒドロベンゾ [b] チオフェン-5-カルボン酸 1.2 g (4.9 ミリモル)、30% H₂O₂ 1.7 ml (15.0 ミリモル、

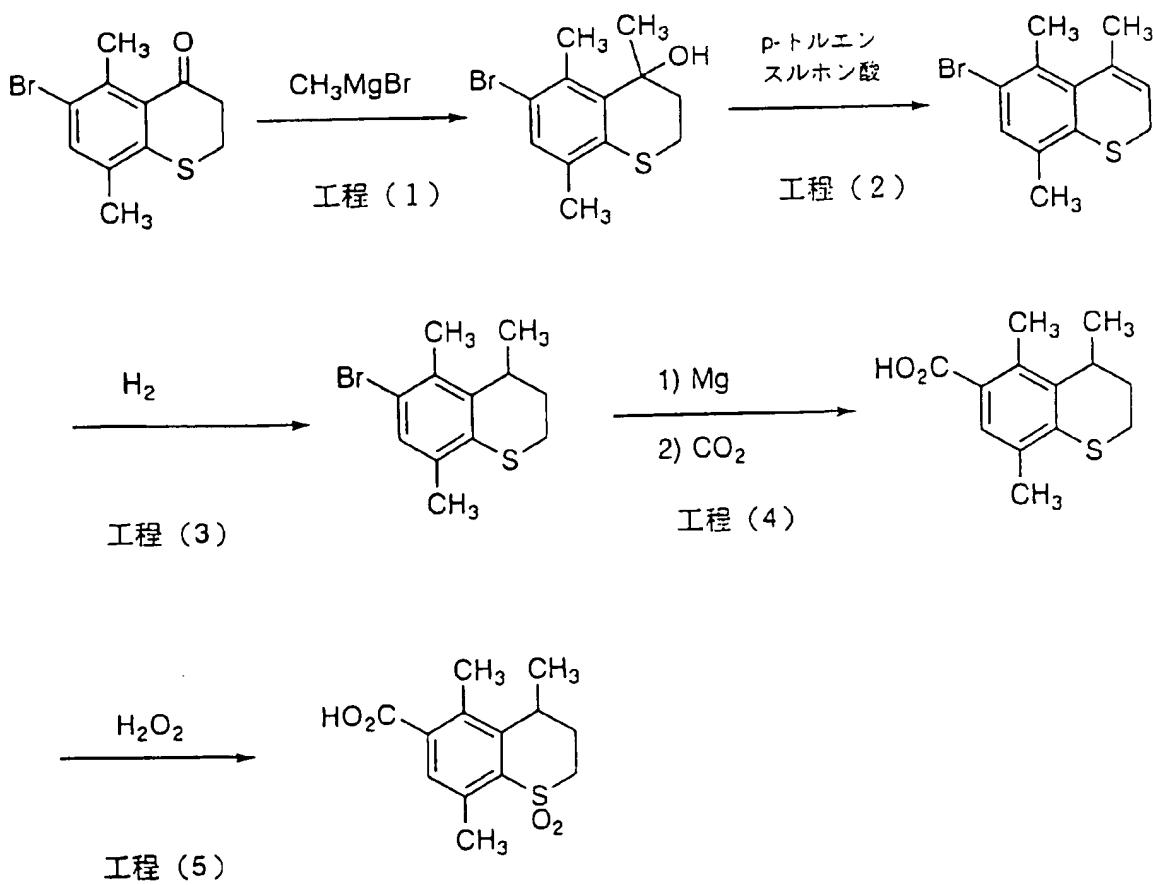
3. 1当量)、酢酸10mlを入れ、100°Cで2時間反応させた。反応液を亜硫酸水素ナトリウム水溶液に投入し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して3, 3, 4, 7-テトラメチル-2-ヒドロベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸-1, 1-ジオキシド1.0g(収率79%)を得た。

N. M. R. (ppm、溶媒:重クロロホルム、内部標準:テトラメチルシリ) : 1. 69 (6H, s)、2. 63 (6H, s)、3. 38 (2H, s)、7. 30 (1H, s)、7. 72 (1H, s)

I. R. (KBr錠剤、cm⁻¹) : 3450, 1740

中間体製造実施例2

後記する製造実施例2で出発原料として用いた4, 5, 8-トリメチルチオクロマン-6-カルボン酸-1, 1-ジオキシドは以下の工程で製造した。



工程 (1)

300 ml 三口フラスコに臭化メチルマグネシウム ($MgBr$) の 1 M 溶液 55 ml (55 ミリモル、3 当量)、テトラヒドロフラン (THF) 100 ml を入れ、窒素気流下氷冷した。ここに 6-ブロモ-5, 8-ジメチルチオクロマン-4-オン 5.0 g (18.4 ミリモル) を THF 15 ml に溶解した溶液を滴下し、室温で 3 時間攪拌後、2 時間還流した。反応液に 5% HCl を加え、酢酸エチルで抽出を行った。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して 6-ブロモ-4, 5, 8-トリメチルチオクロマン-4-オール 5.2 g (収率 99%) を得た。

N. M. R. (ppm、溶媒：重クロロホルム、内部標準：テトラメチルシラン) : 1.60 (3H, s)、2.20 (3H, s)、2.26~2.36 (2H, m)、2.70 (3H, s)、2.80~3.10 (2H, m)、7.40 (H, s)

工程 (2)

上記工程 (1) で得た 6-ブロモ-4, 5, 8-トリメチルチオクロマン-4-オール 5.4 g (18.8 ミリモル)、ベンゼン 100 ml、p-トルエンスルホン酸 10 mg (0.06 ミリモル、0.0032 当量) を、ディーンスターク管を付けた 200 ml のフラスコに仕込み、1 時間加熱還流した。冷却後、反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣 (粗生成物) を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒：ヘキサン、酢酸エチル) により精製し、6-ブロモ-4, 5, 8-トリメチル-3, 4-デヒドロチオクロマン 1.4 g (収率 27%) を得た。

N. M. R. (ppm、溶媒：重クロロホルム、内部標準：テトラメチルシラン) : 2.08 (3H, s)、2.29 (3H, s)、2.42 (3H, s)、2.99 (2H, dd)、6.02 (1H, t)、7.22 (1H, s)

工程 (3)

100 ml ポータブルリアクタ中に、6-ブロモ-4, 5, 8-トリメチル-3, 4-デヒドロチオクロマン 1.32 g、5% Pd/C 0.55 g、クロロ

ホルム 20 ml を仕込み、水素圧 5 kg/cm² ゲージ下室温で 6 時間反応させた。反応終了後触媒を濾別し、溶媒を留去することにより、6-ブロモ-4, 5, 8-トリメチルチオクロマン 1. 21 g (収率 91%) を得た。

N. M. R. (ppm、溶媒: 重クロロホルム、内部標準: テトラメチルシリル) : 1. 15 (3H, d)、2. 20 (3H, s)、2. 38 (3H, s)、
 1. 8~2. 3 (H, m)、2. 9~3. 1 (2H, m)、3. 2~3. 4 (2H, m) 7. 20 (H, s)

工程 (4)

50 ml 三口フラスコ中に THF 15 ml、マグネシウム 0.43 g (18 ミリモル) を入れ、臭化エチル 0.97 g (9 ミリモル) を滴下して活性化させた後、THF 3 ml に溶解させた 6-ブロモ-4, 5, 8-トリメチルチオクロマンを 1.21 g (4.5 ミリモル) を滴下し、6 時間加熱還流した。室温まで放冷後、CO₂ ガスを 2 時間バーリングさせた。5% 塩酸で反応を止め、酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸カリウム水溶液で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄後、5% 塩酸で中和した。生成したカルボン酸を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して 4, 5, 8-トリメチルチオクロマン-6-カルボン酸 0.75 g (収率 71%) を得た。

N. M. R. (ppm, 溶媒: 重クロロホルム、内部標準: テトラメチルシリル) : 1. 14 (3H, d)、2. 23 (3H, s)、1. 75~2. 35 (H, s)、2. 55 (3H, s)、2. 9~3. 1 (2H, m)、3. 2~3. 5 (2H, m)、7. 60 (H, s)

工程 (5)

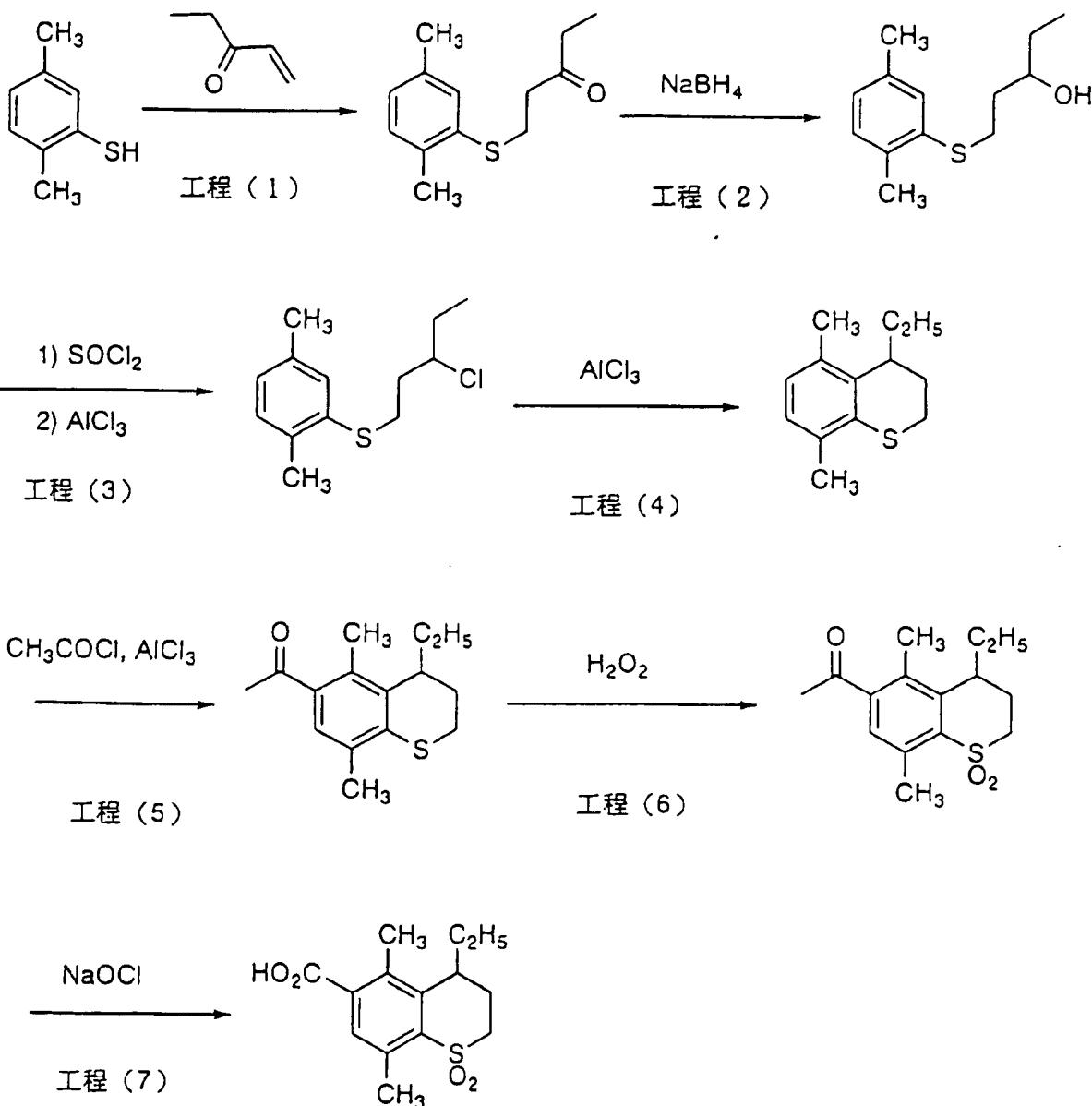
30 ml ナスフラスコ中に、4, 5, 8-トリメチルチオクロマン-6-カルボン酸0.75 g (3.2ミリモル)、30%過酸化水素1.1 g (9.5ミリモル、3当量)、酢酸1 mlを入れ、100°Cで2時間反応させた。反応液を亜硫酸水素ナトリウム水溶液に投入し、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去して4, 5, 8-トリメチルチオクロマン-6-カルボン酸-1, 1-ジオキシド0.76 g (収率98%)を得た。

N. M. R. (ppm、溶媒：重クロロホルム、内部標準：テトラメチルシリ

ン) : 1. 35 (3H, d)、2. 0~2. 4 (H, m)、2. 57 (3H, s)
2. 77 (3H, s)、3. 3~3. 8 (4H, m)、7. 67 (H, s)

中間体製造実施例 3

後記する製造実施例3で出発原料として用いた4-エチル-5, 8-ジメチルチオクロマン-6-カルボン酸-1, 1-ジオキシドは以下の工程で製造した。



工程 (1)

2, 5-ジメチルチオフェノール 10. 0 g (72. 5ミリモル)、エチルビニルケトン 7. 32 g (87. 0ミリモル) およびジクロロエタン 30 ml の混合物に、トリエチルアミン 0. 5 ml を加え、1時間攪拌した。混合物をジクロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下溶媒を留去することにより、(2, 5-ジメチルフェニル) - 3-オキソベンチルスルフィド 16. 1 g (収率 100%) を無色透明のオイルとして得た。

N. M. R. (ppm、溶媒：重クロロホルム、内部標準：テトラメチルシリジン) : 1. 05 (3H, t, J = 7 Hz)、2. 31 (6H, s)、2. 43 (2H, q, J = 7 Hz)、2. 6~2. 9 (2H, m)、3. 0~3. 3 (2H, m)、6. 9~7. 2 (3H, m)

工程 (2)

(2, 5-ジメチルフェニル) - 3-オキソベンチルスルフィド 16. 1 g (72. 6ミリモル) とエタノール 64 ml に水素化ホウ素ナトリウム 1. 65 g (43. 6ミリモル) を0°Cで徐々に加え、室温で1時間攪拌した。混合物を氷と5%塩酸水溶液に注ぎ、ジクロロエタンで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下溶媒を留去することにより、(2, 5-ジメチルフェニル) - 3-ヒドロキシベンチルスルフィド 16. 3 g を無色透明のオイルとして得た。

N. M. R. (ppm、溶媒：重クロロホルム、内部標準：テトラメチルシリジン) : 0. 95 (3H, t)、1. 3~1. 9 (4H, m)、2. 31 (6H, s)、2. 9~3. 1 (2H, m)、3. 6~3. 9 (H, m)、6. 8~7. 2 (3H, m)

工程 (3)

(2, 5-ジメチルフェニル) - 3-ヒドロキシベンチルスルフィド 10. 0 g (45. 2ミリモル) とジクロロエタン 30 ml の混合溶液に塩化チオニル 4. 94 ml (67. 8ミリモル) を徐々に滴下し、60°Cで2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣にジクロロメタン

を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濾過し、減圧下溶媒を留去することにより、粗製の(2, 5-ジメチルフェニル)-3-クロロベンチルスルフィド10.9g(収率99%)を得た。この化合物はこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

N. M. R. (ppm、溶媒：重クロロホルム、内部標準：テトラメチルシラン) : 1. 03 (3H, t)、1. 5~2. 4 (4H, m)、2. 32 (6H, s)、2. 8~3. 2 (2H, m)、3. 9~4. 2 (H, m)、6. 8~7. 2 (3H, m)

工程(4)

(2, 5-ジメチルフェニル)-3-クロロベンチルスルフィド9.40g (38.7ミリモル)のジクロロメタンの混合溶液を、塩化アルミニウム5.18g (38.7ミリモル)と塩化メチレン20mlの懸濁液に0°Cにて徐々に滴下し、0°Cで2時間攪拌し、さらに室温で2時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、塩化メチレンで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル；ヘキサン→ヘキサン/酢酸エチル=20:1)により精製し、4-エチル-5, 8-ジメチルチオクロマン3.64g(収率47%)を褐色のオイルとして得た。

N. M. R. (ppm、溶媒：重クロロホルム、内部標準：テトラメチルシラン) : 0. 9~1. 1 (3H, m)、1. 4~2. 5 (10H, m)、2. 8~4. 1 (3H, m)、6. 8~7. 2 (2H, m)

工程(5)

塩化アルミニウム1.49g (11.1ミリモル)、塩化アセチル0.82ml (11.6ミリモル)およびジクロロメタン6mlの混合溶液に、4-エチル-5, 8-ジメチルチオクロマン1.91g (9.26ミリモル)とジクロロメタンの混合溶液を0°Cで滴下し、さらに1.5時間攪拌した。反応混合物を氷と5%塩酸水溶液に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下溶媒を留去することにより、6-アセチル-4-エチル-5, 8-ジメチルチオクロマン1.66g(収率72%)を得た。

N. M. R. (ppm、溶媒：重クロロホルム、内部標準：テトラメチルシリラン) : 0. 99 (3H, t)、1. 3~1. 8 (2H, m)、2. 2~2. 6 (2H, m)、2. 25 (3H, m)、2. 38 (3H, s)、2. 53 (3H, s)、2. 8~3. 8 (3H, m)、7. 21 (H, s)

工程 (6)

6-アセチル-4-エチル-5, 8-ジメチルチオクロマン 1. 66 g (6. 68 ミリモル)、30%過酸化水素水溶液 2. 28 g (20. 1 ミリモル) および酢酸 2. 0 ml の混合溶液を 80°C にて 2 時間反応させた。この混合物を室温まで冷やし、2%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、減圧下溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル；ヘキサン/酢酸エチル = 2 : 1) により精製し、6-アセチル-4-エチル-5, 8-ジメチルチオクロマン-1, 1-ジオキシド 1. 03 g (収率 55%) を得た。

N. M. R. (ppm、溶媒：重クロロホルム、内部標準：テトラメチルシリラン) : 1. 53 (3H, t, $J = 7$ Hz)、1. 42 (2H, m)、2. 2~2. 6 (2H, m)、2. 31 (3H, s)、2. 53 (3H, s)、2. 75 (3H, s)、2. 9~3. 8 (3H, s)、7. 20 (H, s)

工程 (7)

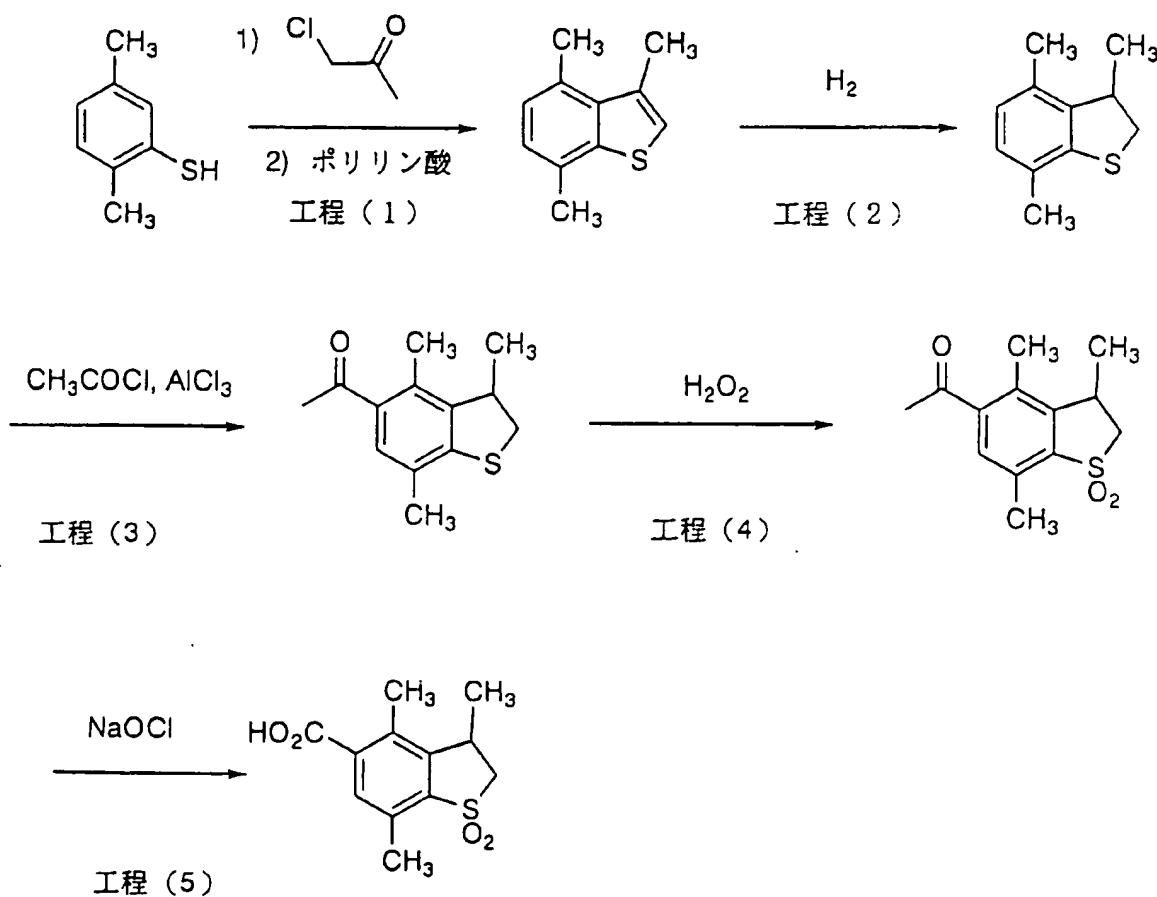
6-アセチル-4-エチル-5, 8-ジメチルチオクロマン-1, 1-ジオキシド 1. 03 g (3. 67 ミリモル) とジオキサン 4 ml の混合溶液に、0°C で次亜塩素酸ナトリウム水溶液 1. 3 ml を滴下し、0°C で 1 時間攪拌し、さらに室温で一晩攪拌した。この混合物に 20%亜硫酸ナトリウム水溶液 5 ml を加え、ジクロロメタンで洗浄した。水層を濃塩酸で酸性化し (pH 1)、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、減圧下溶媒を留去することにより、4-エチル-5, 8-ジメチルチオクロマン-1, 1-ジオキシド-6-カルボン酸 0. 90 g (収率 87%) を得た。

N. M. R. (ppm、溶媒：重アセトン、内部標準：テトラメチルシリラン) : 1. 07 (3H, t)、1. 5~1. 8 (2H, m)、2. 3~2. 7 (2H,

m)、2.49(3H, s)、2.69(3H, s)、3.0~3.9(3H, m)、7.55(H, s)

中間体製造実施例4

後記する製造実施例4で出発原料として用いた3,4,7-トリメチル-2-ヒドロベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸-1,1-ジオキシドは以下の工程で製造した。



工程 (1)

100 ml ナスフラスコ中に置換チオフェノールの 2, 5-ジメチルチオフェノール 4.0 g (29 ミリモル)、 α -ハローカルボニル化合物のクロロアセトン 3.2 g (35 ミリモル、1.2 当量)、無水炭酸カリウム 4.0 g (29 ミリモル、1 当量) およびアセトン 30 ml を入れ、2 時間加熱還流した。反応液を放冷後、不溶物を濾去し、アセトンを留去した。得られた残渣を n-ヘキサンに再分散し、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去した。得られた残渣に脱水縮合剤のポリリン酸 100 g を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、析出した白色結晶を n-ヘキサンに再分散し、飽和食塩水で洗浄した。溶媒を留去して 3, 4, 7-トリメチルベンゾチオフェン 4.5 g (収率 88%) を得た。

N. M. R. (ppm、溶媒：重クロロホルム、内部標準：テトラメチルシラン) : 2.48 (3H, s)、2.62 (3H, s)、2.72 (3H, s)、2.98 (3H, s)

工程 (2)

50 ml ナスフラスコ中に上記工程 (1) で得た 3, 4, 7-トリメチルベンゾチオフェン 1.0 g、エタノール 30 ml および酸化白金 50 mg を入れ、常圧で水素添加した。反応終了後、酸化白金を濾去し、エタノールを留去して 3, 4, 7-トリメチル-2-ヒドロベンゾチオフェン 0.94 g (収率 93%) を得た。

N. M. R. (ppm、溶媒：重クロロホルム、内部標準：テトラメチルシラン) : 1.24 (3H, d)、2.21 (3H, s)、2.26 (3H, s)、2.7~3.1 (H, m)、3.4~3.8 (2H, m)、6.98 (3H, s)

工程 (3)

100 ml ナスフラスコに塩化アルミニウム 2.33 g (16.0 ミリモル、1.2 当量)、ジクロロメタン 10 ml を入れ、氷冷した。これに塩化アセチル 1.15 ml (1.26 g, 17.5 ミリモル、1.1 当量) を滴下し、15 分間氷冷下同温度で攪拌した後、3, 4, 7-トリメチル-2-ヒドロベンゾチオフェン 2.60 g (14.6 ミリモル) のジクロロメタン 10 ml 溶液を滴

下した。

氷冷下30分攪拌後、室温にて3時間攪拌し、氷水に投入して反応を停止させた。水層をジクロロメタンで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を留去して5-アセチル-3, 4, 7-トリメチル-2-ヒドロベンゾ[b]チオフェン2.48g(収率77%)を得た。

N. M. R. (ppm、溶媒：重クロロホルム、内部標準：テトラメチルシリ) : 1. 24 (3H, d)、2. 25 (3H, s)、2. 43 (3H, s)、2. 54 (3H, s)、2. 95 (H, d)、3. 5~3. 8 (2H, m)、7. 30 (H, s)

工程(4)

30mlナスフラスコ中に5-アセチル-3, 4, 7-トリメチル-2-ヒドロベンゾ[b]チオフェン2.48g(11.3ミリモル)、30%過酸化水素水3.8ml、酢酸3mlを仕込み、100°Cで2時間反応させた。反応液を亜硫酸ナトリウム水溶液に投入し、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去して5-アセチル-3, 4, 7-トリメチル-2-ヒドロベンゾ[b]チオフェン-1, 1-ジオキシド2.67g(収率94%)を得た。

N. M. R. (ppm、溶媒：重クロロホルム、内部標準：テトラメチルシリ) : 1. 50 (3H, d)、2. 39 (3H, s)、2. 57 (3H, s)、2. 63 (3H, s)、3. 25 (H, d)、3. 5~3. 75 (2H, m)、7. 37 (H, s)

工程(5)

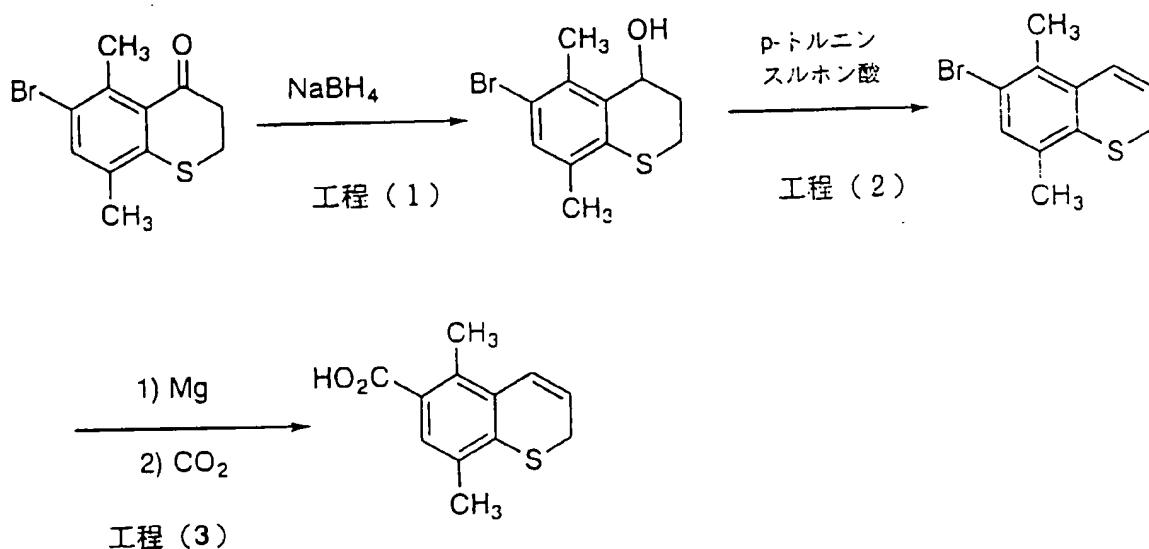
50mlナスフラスコ中に6.3%次亜塩素酸11.6mlを仕込み、氷冷した。5-アセチル-3, 4, 7-トリメチル-2-ヒドロベンゾ[b]チオフェン-1, 1-ジオキシド2.67g(10.6ミリモル)の1, 4-ジオキサン10ml溶液を滴下した。滴下後室温まで昇温し、3時間攪拌した。その後、亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、反応溶液を塩化メチレンで2回洗浄した後、濃塩酸10mlを氷冷下で加えた。酢酸エチルで3回抽出した後、無水硫酸ナトリウ

ムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、3, 4, 7-トリメチル-2-ヒドロベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸-1, 1-ジオキシドを2.38 g (収率88%)を得た。

N. M. R. (ppm、溶媒: 重クロロホルム、内部標準: テトラメチルシリル) : 1.50 (3H, d)、2.58 (3H, s)、2.65 (3H, s)、3.28 (H, d)、3.5~3.75 (2H, m)、7.85 (H, s)

中間体製造実施例 5

後記する製造実施例5で出発原料として用いた5,8-ジメチル-3,4-デヒドロチオクロマン-6-カルボン酸は以下の工程で製造した。



工程 (1)

100 ml ナスフラスコにおいて、ハロゲン化チオクロマン-4-オン化合物の6-ブロモ-5, 8-ジメチルチオクロマン-4-オン 5.0 g (18.4 ミリモル) をメタノール 30 ml に溶解し、ここに還元剤の水素化ホウ素ナトリウム 0.35 g (9.2 ミリモル、0.5 当量) を室温で加えた。反応液を 2 時間

攪拌後、希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して6-ブロモ-5, 8-ジメチルチオクロマン-4-オール0.49g（収率95%）を得た。

N. M. R. (ppm、溶媒：重クロロホルム、内部標準：テトラメチルシリジン) : 1.8~3.3 (4H, m)、2.21 (3H, s)、2.42 (3H, s)、5.06 (H, t)、7.30 (1H, s)

工程(2)

上記工程(1)で得た6-ブロモ-5, 8-ジメチルチオクロマン-4-オール4.0g (16.6ミリモル)、ベンゼン100ml、p-トルエンスルホン酸10mg (0.06ミリモル、0.0036当量)を、ディーンスターク管を付けた200mlフラスコに仕込み、1時間加熱還流した。反応液を冷却後、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して6-ブロモ-5, 8-ジメチル-3, 4-デヒドロチオクロマン2.6g（収率69%）を得た。

N. M. R. (ppm、溶媒：重クロロホルム、内部標準：テトラメチルシリジン) : 2.30 (6H, s)、3.32 (2H, dd)、5.9~6.2 (H, m)、6.6~7.0 (2H, m)

工程(3)

200ml三口フラスコに、THF50ml、マグネシウム0.56g (23ミリモル、1.2当量)を入れ、ここにヨウ素1片、臭化エチル5滴を滴下して活性化させた後、THF5mlに溶解させた上記工程(2)で得た6-ブロモ-5, 8-ジメチル-3, 4-デヒドロチオクロマン4.88g (19ミリモル)を滴下し、4時間加熱還流した。反応液を室温まで放冷後、二酸化炭素ガスを2時間バーリングさせた。反応液に5%塩酸を滴下して反応を停止させ、酢酸エチルで抽出を行った。得られた有機層を炭酸カリウム水溶液で抽出し、水層を酢酸エチルで洗浄後、5%塩酸を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して5, 8-ジメチル-3, 4-デヒドロチオクロマン-6-カルボン酸1.9g（収率46%）を得た。

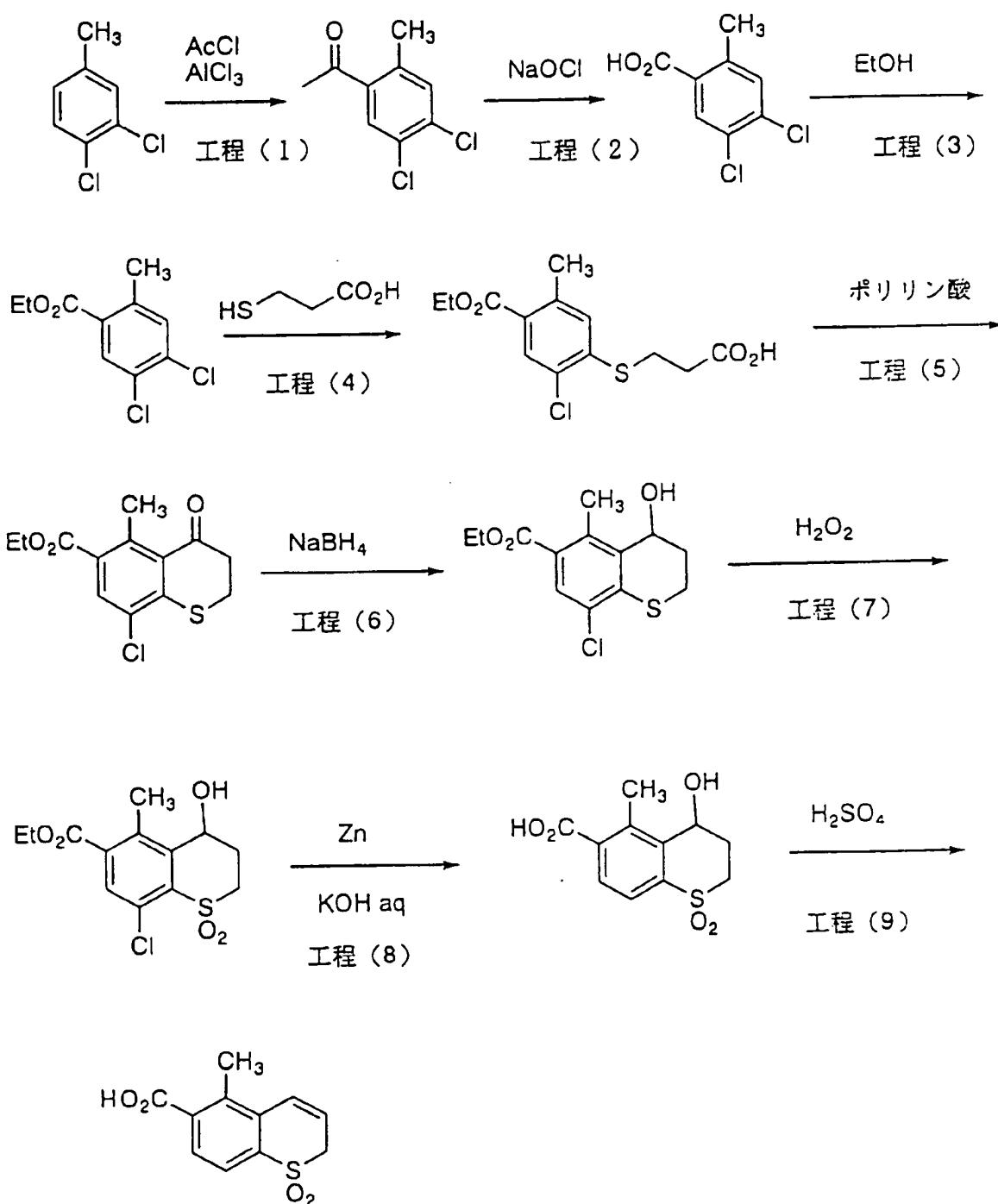
N. M. R. (ppm、溶媒: 重クロロホルム、内部標準: テトラメチルシリジン) : 2.32 (3H, s)、2.60 (3H, s)、3.33 (2H, dd)、
5.9~6.1 (H, m)、6.81 (H, d)、7.67 (H, s)

I. R. (KBr錠剤、cm⁻¹) : 3300~2600、1680

(以下余白)

中間体製造実施例 6

後記する製造実施例 6 で出発原料として用いた 5-メチル-3,4-デヒドロチオクロマン-6-カルボン酸-1,1-ジオキシドは以下の工程で製造した。



工程 (1)

酸触媒である塩化アルミニウム100g (750ミリモル、1.21当量) の1, 2-ジクロロエタン250ml溶液に、ハロゲン置換ベンゼン誘導体である3, 4-ジクロロトルエン80ml (100g、621ミリモル) を加え、次にアセチル化剤である塩化アセチル55ml (774ミリモル、1.25当量) を室温で滴下した。滴下終了後、反応液を室温で10分間攪拌した後、70~75°Cで5時間攪拌した。反応溶液を冷却後、氷水300mlに徐々に注加した。二層分離を行い、得られた有機層を濃縮した。得られた水層を酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を前記の濃縮された有機層に合わせた。全体の有機層を5%塩酸で1回、炭酸ナトリウム水溶液で2回、飽和食塩水で1回洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、3, 4-ジクロロ-6-メチルアセトフェノンの粗生成物125.1g (収率86%)を得た。

N. M. R. (ppm、溶媒：重アセトン、内部標準：テトラメチルシラン)
: 2.47 (3H, s)、2.58 (3H, s)、7.50 (H, s)、7.97 (H, s)

工程 (2)

酸化剤である12.9%次亜塩素酸ナトリウム水溶液1350ml (1.96モル、3当量) を水400mlで希釈し、これを氷冷下で8°Cまで冷却した。ここに、上記工程(1)で得た3, 4-ジクロロ-6-メチルアセトフェノン132.3g (652ミリモル) のジオキサン溶液130mlを10°C以下で滴下し、さらにジオキサン130mlを加えた。その後、氷水浴を取り除き、室温で攪拌した。反応系内の温度が15°Cに達したとき、再び氷冷下で1時間攪拌し、さらに氷水浴を取り除いて室温で3.0時間攪拌した。その後、反応溶液に亜硫酸ナトリウム10.0g (79ミリモル) の水溶液50mlを加えた。反応溶液を塩化メチレンで2回洗浄した後、濃塩酸170mlを氷冷下で加えた。酢酸エチルで3回抽出を行った後、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、3, 4-ジクロロ-6-メチル安息香酸の粗生成物119.3g (収率83%)を得た。

N. M. R. (ppm、溶媒：アセトン-d6、内部標準：テトラメチルシラ

ン) : 2. 59 (3H, s)、7. 52 (H, s)、8. 04 (H, s)

工程 (3)

上記工程 (2) で得た 3, 4-ジクロロ-6-メチル安息香酸 92. 1 g (421 ミリモル) をエステル化剤兼溶媒であるエタノール 550 ml に溶解し、酸触媒である濃硫酸 20 ml を加え、7 時間加熱還流した。エタノールを減圧留去した後、ここに氷水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出を行った。得られた有機層を炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、3, 4-ジクロロ-6-メチル安息香酸エチルの粗生成物 103. 4 g (収率 97%) を得た。

N. M. R. (ppm、溶媒：重アセトン、内部標準：テトラメチルシラン) : 1. 39 (3H, t)、2. 57 (3H, s)、4. 35 (2H, s)、7. 52 (H, s)、7. 98 (H, s)

工程 (4)

工程 (3) で得た 3, 4-ジクロロ-6-メチル安息香酸エチル 53. 7 g (231 ミリモル)、塩基である炭酸カリウム 37. 0 g (268 ミリモル、1. 1 当量) の N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) 溶液 215 ml に、室温で 3-メルカブトプロピオン酸 23. 4 ml (268 ミリモル、1. 1 当量) を加えた後、120 ~ 125°C で 2 時間 20 分加熱攪拌した。反応溶液を約 50°C に冷却し、酢酸エチルおよび水を加えた後、DMF および中性成分を除くため、酢酸エチルで 4 回、ヘキサンで 1 回洗浄した。得られた水層に濃塩酸を加え、結晶を析出させ、しばらく放置した後、結晶を濾取し、これを 3 回水洗した。得られた結晶を酢酸エチルに溶解し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した、溶媒を減圧留去し、3-(2-クロロ-4-エトキシカルボニル-5-メチルフェニルチオ) プロピオン酸の粗生成物 50. 4 g (収率 60%) を得た。

N. M. R. (ppm、溶媒：重アセトン、内部標準：テトラメチルシラン) : 1. 38 (3H, t)、2. 58 (3H, s)、2. 79 (2H, t)、3. 35 (2H, t)、7. 33 (H, s)、7. 87 (H, s)

工程 (5)

酸触媒である、ポリリン酸 167 g を 80~85°C に加温し、これに上記工程 (4) で得た 3-(2-クロロ-4-エトキシカルボニル-5-メチルフェニルチオ) プロピオン酸 47.7 g (157ミリモル) を 5 分間かけて加えた後、1 時間 20 分加熱攪拌した。反応溶液を室温まで放冷後、炭酸ナトリウム 191 g (1.80モル) と氷の混合物に徐々に加え、室温で炭酸ナトリウムがほぼ溶解するまで攪拌した。酢酸エチルで 2 回抽出を行い、得られた有機層を炭酸ナトリウム水溶液で 2 回、水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、8-クロロ-6-エトキシカルボニル-5-メチルチオクロマン-4-オンの粗生成物 41.3 g (収率 85%) を得た。

N. M. R. (ppm、溶媒：重アセトン、内部標準：テトラメチルシラン) : 1.38 (3H, t)、2.58 (3H, s)、2.9~3.1 (2H, m)、3.3~3.5 (2H, m)、4.34 (2H, q)、7.81 (H, s)

工程 (6)

上記工程 (5) で得た 8-クロロ-6-エトキシカルボニル-5-メチルチオクロマン-4-オン 88.4 g (311ミリモル) をエタノール 200 ml に溶解させ、さらにジクロロメタン 200 ml に溶解させた。この溶液を 5~10°C に冷却し、ここに水素化ホウ素ナトリウム 5.9 g (155ミリモル) を加えた。反応溶液を同温度で 30 分攪拌した後、さらに室温で 3 時間攪拌した。その後、反応溶液を 5% 塩酸水 400 ml 中に投入し、ジクロロメタン 900 ml で抽出を行った後、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、8-クロロ-6-エトキシカルボニル-5-メチルチオクロマン-4-オール 86.8 g (収率 97%) を得た。

N. M. R. (ppm、溶媒：重アセトン、内部標準：テトラメチルシラン) : 1.35 (3H, s)、1.6~3.7 (5H, m)、2.62 (3H, s)、4.1~4.8 (H, bs)、4.32 (2H, q)、5.13 (H, m)、7.71 (H, s)

工程 (7)

前記工程 (6) で得た 8-クロロ-6-エトキシカルボニル-5-メチルチオクロマン-4-オール 25.8 g (90.0ミリモル) を酢酸 70 ml に溶かし、

30%過酸化水素水溶液46.0ml(0.45モル、5.0当量)を加え、80°Cで4時間加熱攪拌した。反応混合物を放冷して生じた固体を濾別し、水200mlで洗浄、減圧乾燥して、8-クロロ-6-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-5-メチルチオクロマン-1, 1-ジオキシド21.9g(収率95%)を得た。

N. M. R. (ppm、溶媒：重クロロホルム、内部標準：テトラメチルシラン) : 1.40 (3H, t)、2.59 (3H, s)、2.5~4.2 (4H, m)、4.40 (2H, q)、5.09 (H, bs)、7.67 (H, s)

工程(8)

前記工程(7)で得た8-クロロ-6-エトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-5-メチルチオクロマン-1, 1-ジオキシド10.0g(31.3ミリモル)をエタノール30mlに溶かし、16%水酸化カリウム水溶液50mlと亜鉛末6.1g(93.3ミリモル、3.0当量)を加え、50°Cで3時間加熱攪拌した。反応終了後、亜鉛を濾過した。反応溶液を冷却しながら2N塩酸水溶液をpH1になるまで加えた。その後、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去することにより、4-ヒドロキシ-5-メチルチオクロマン-6-カルボン酸-1, 1-ジオキシド11.5g(収率100%)を得た。

N. M. R. (ppm、溶媒：重アセトン、内部標準：テトラメチルシラン) : 2.5~2.8 (2H, m)、2.69 (3H, s)、3.1~4.1 (2H, m)、5.22 (H, t)、7.75 (H, d)、7.94 (H, d)

mp. 172~173°C

工程(9)

前記工程(8)で得た4-ヒドロキシ-5-メチルチオクロマン-6-カルボン酸-1, 1-ジオキシド3.0g(11.8ミリモル)をトルエン10mlに溶解し、濃硫酸0.1mlを加えて70°Cで5時間加熱攪拌した。反応終了後、冷却しながら飽和炭酸水素ナトリウム水溶液をpH10になるまで加えた。そして、不純物を酢酸エチルで抽出した後、水層を氷浴中5%塩酸を加えpHを1にし、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリ

ウムで乾燥し、溶媒を留去することにより、5-メチル-3, 4-デヒドロチオクロマン-6-カルボン酸-1, 1-ジオキシド 2.5 g (収率 89%) を得た。

N. M. R. (ppm、溶媒: 重アセトン、内部標準: テトラメチルシラン)
 : 2.62 (3H, s)、4.10 (2H, m)、6.45 (H, ddd)、7.20 (H, d)、7.83 (H, d)、7.95 (H, d)

mp. 183-186°C

次に本発明の第1の目的を達成する新規ビラゾール誘導体の製造例を示す。

製造実施例1

100ml ナスフラスコに中間体製造実施例1で得た 3, 3, 4, 7-テトラメチル-2-ヒドロベンゾ [b] チオフェン-5-カルボン酸-1, 1-ジオキシド 1.0 g (3.9ミリモル)、1-エチル-5-ヒドロキシビラゾール 0.48 g (4.3ミリモル、1.1当量)、t-アミルアルコール 100mlを入れ、脱水剤の N, N' -ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) 1.04 g (5.0ミリモル、1.3当量) を加えて室温で4時間反応させた。反応液に、塩基の炭酸カリウム 0.53 g (3.9ミリモル、1当量) を加え、100°C でさらに2時間反応させた。反応終了後、溶媒を留去し、酢酸エチル 50ml および水 50ml を加え、分液した。得られた水層を 5% 塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出を行い、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して、3, 3, 4, 7-テトラメチル-5-(1-エチル-5-ヒドロキシビラゾール-4-イル)カルボニル-2-ヒドロベンゾ [b] チオフェン-1, 1-ジオキシド (化合物No 94) 0.8 g (収率 57%) を得た。

製造実施例2

50ml ナスフラスコ中に 4, 5, 8-トリメチルチオクロマン-6-カルボン酸-1, 1-ジオキシド 0.76 g (2.8ミリモル)、1-エチル-5-ヒドロキシビラゾール 0.35 g (3.1ミリモル、1.1当量)、t-アミルアルコール 5ml を入れ、N, N' -ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)

0.70 g (3.4ミリモル、1.2当量) のt-アミルアルコール5 ml 溶液を室温で加えた。室温で2時間反応させた後、炭酸カリウム0.58 g (2.8ミリモル、1.5当量) を加え、100°Cで6時間反応させた。溶媒を留去後、残渣を水30 ml 及び酢酸エチル30 ml に分配し、不溶物であるDCCウレア体を濾別した。有機層を5%炭酸カリウム水溶液10 ml で2回抽出した後、水層をあわせて濃塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して粗生成物を0.77 g 得た。これをエタノールより再結晶して4,5,8-トリメチル-6-(1-エチル-5-ヒドロキシピラゾール-4-イル)カルボニルチオクロマン-1,1-ジオキシド(化合物No 302)を0.52 g (収率51%) 得た。

製造実施例3

t e r t -アミルアルコール5 ml 中に中間体製造実施例3で得た4-エチル-5,8-ジメチルチオクロマン-6-カルボン酸-1,1-ジオキシド0.90 g (3.2ミリモル)、1-エチル-5-ヒドロキシピラゾール0.43 g (3.8ミリモル) 及びDCC 0.79 g (3.8ミリモル) を加え、室温で2.5時間反応させた。続いて炭酸カリウム0.31 g (2.2ミリモル) を加えて80°Cで4時間反応させた。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で溶媒を留去した。残渣に2%炭酸ナトリウム水溶液を加えて溶かし、不溶物は濾過して除去した。水溶液を酢酸エチルで洗浄後、12N塩酸を加えてpHを1とし、生じた油状物を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を分離し、飽和食塩水で洗浄後、減圧下で溶媒を留去して、4-エチル-5,8-ジメチル-6-(1-エチル-5-ヒドロキシピラゾール-4-イル)カルボニルチオクロマン-1,1-ジオキシド(化合物No 301)が1.2 g (収率100%) 得られた。

製造実施例4

50 ml ナスフラスコ中に3,4,7-トリメチル-2-ヒドロベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸-1,1-ジオキシド2.38 g (9.4ミリモル)、1-エチル-5-ヒドロキシピラゾール1.15 g (10.3ミリモル、1.1

当量)、*t*-アミルアルコール 10 mlを入れ、DCC 2.31 g (12.2 ミリモル、1.3当量)の*t*-アミルアルコール 5 ml溶液を室温で加えた。室温で2時間反応させた後、炭酸カリウム 1.68 g (12.2ミリモル、3当量)を加え、100°Cで6時間反応させた。溶媒を留去後、残渣を水 50 ml、及び酢酸エチル 50 mlに分配し、不溶物であるDCCウレア体を濾別した。有機層を5%炭酸カリウム水溶液 15 mlで2回抽出した後、水層をあわせて濃塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去して目的物粗生成物を 2.34 g 得た。これをエタノールより再結晶して 3, 4, 7-トリメチル-5-(1-エチル-5-ヒドロキシピラゾール-4-イル)カルボニル-2-ヒドロベンゾ[b]チオフェン-1, 1-ジオキシド(化合物No 82) 1.39 g (収率 42%)を得た。

製造実施例5

工程 (1)

100 ml ナスフラスコに、上記中間製造実施例5で得た 5, 8-ジメチル-3, 4-デヒドロチオクロマン-6-カルボン酸 0.96 g (4.4ミリモル)、1-エチル-5-ヒドロキシピラゾール 0.54 g (4.8ミリモル、1.1当量)、ジクロロメタン 10 mlを入れ、脱水剤のDCC 1.08 g (5.2ミリモル、1.2当量)を加えて室温で2時間反応させた。DCCウレア体を濾去し、濾液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒: 酢酸エチル、n-ヘキサン、1:1混合溶媒)で精製を行った。精製して得られたエステル中間体 0.81 g (2.6ミリモル)に塩基の炭酸カリウム 0.53 g (3.9ミリモル、1.5当量)および 1, 4-ジオキサン 2.0 mlを加え、120°Cでさらに2時間反応させた。反応終了後、溶媒を留去し、残渣に酢酸エチル 50 ml および水 50 ml を加えて分液した。得られた水層を5%塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出を行った。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して 5, 8-ジメチル-6-(1-エチル-5-ヒドロキシピラゾール-4-イル)カルボニル-3, 4-デヒドロチオクロマン(化合物No 289) 0.63 g (収率 57%)を得た。

工程 (2)

30 ml ナスフラスコに上記工程 (1) で得た 5, 8-ジメチル-6-(1-エチル-5-ヒドロキシピラゾール-4-イル) カルボニル-3, 4-デヒドロチオクロマン 75 mg (0.24 ミリモル)、酸化白金 7 mg、エタノール 3 ml を入れ、室温で常圧水素添加を行った。8時間反応後、酸化白金を濾去し、エタノールを留去して 5, 8-ジメチル-6-(1-エチル-5-ヒドロキシピラゾール-4-イル) カルボニルチオクロマン (化合物 No 290) 67 mg (收率 88%) を得た。工程 (1)、(2) を通しての收率は 50% であった。

製造実施例 6

製造実施例 5 における 5, 8-ジメチル-3, 4-デヒドロチオクロマン-6-カルボン酸の代わりに、中間体製造実施例 10 で得られた 5-メチル-3, 4-デヒドロチオクロマン-6-カルボン酸-1, 1-ジオキシドを用いた以外は製造実施例 5 と本質的に同じ操作を行って、5-メチル-6-(1-エチル-5-ヒドロキシピラゾール-4-イル) カルボニルチオクロマン-1, 1-ジオキシド (化合物 No 303) が得られた。

製造実施例 7

100 ml ナスフラスコに上記製造実施例 1 で得た 3, 3, 4, 7-テトラメチル-5-(1-エチル-5-ヒドロキシピラゾール-4-イル) カルボニル-2-ヒドロベンゾ [b] チオフェン-1, 1-ジオキシド (化合物 No 94) 0.4 g (1.1 ミリモル)、ジクロロメタン 10 ml、水 10 ml、炭酸カリウム 0.2 g (1.4 ミリモル、1.3 当量) を入れ、n-ブロバンスルホニルクロリド 0.19 g (1.3 ミリモル、1.2 当量) を室温で滴下した。ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド (BTEAC) 50 mg を加えて同温度で 2 時間反応させた後、分液した。得られた水層をジクロロメタンで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して、3, 3, 4, 7-テトラメチル-5-(1-エチル-5-n-ブロバンスルホニルオキシピラゾール-4-イル) カルボニル-2-ヒドロベンゾ [b] チオフェ

ン-1, 1-ジオキシド(化合物No 95) 0.45g(収率87%)を得た。

製造実施例8

100mlナスフラスコに上記製造実施例1で得た3, 3, 4, 7-テトラメチル-5-(1-エチル-5-ヒドロキシピラゾール-4-イル)カルボニル-2-ヒドロベンゾ[b]チオフェン-1, 1-ジオキシド0.4g(1.1ミリモル)、ジクロロメタン10ml、水10ml、炭酸カリウム0.2g(1.4ミリモル、1.3当量)を入れ、ここにp-トルエンスルホニルクロリド0.2ミリモル(1.3ミリモル、1.2当量)を入れ、ここにベンジルトリエチルアンモニウムクロリド(BTEAC)50mgを加えて同温で2時間反応させた後、分液した。得られた水層をジクロロメタンで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去して、3, 3, 4, 7-テトラメチル-5-(1-エチル-5-p-トルエンスルホニルオキシピラゾール-4-イル)カルボニル-2-ヒドロベンゾ[b]チオフェン-5-カルボン酸-1, 1-ジオキシド(化合物No 96) 0.52g(収率91%)を得た。

製造実施例9

30mlナスフラスコ中に4, 5, 8-トリメチル-6-(1-エチル-5-ヒドロキシピラゾール-4-イル)カルボニルチオクロマン-1, 1-ジオキシド0.25g(0.69ミリモル)、ジクロロメタン5ml、水5ml、炭酸カリウム0.09g(0.69ミリモル、1当量)を入れ、室温で攪拌しながらn-ブロバンスルホニルクロリド0.11g(0.76ミリモル、1.1当量)を滴下した。ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド(BTEAC)5mgを加えて同温で2時間反応させた後、分液し、水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して粗生成物0.35gを得、エタノールより再結晶して、4, 5, 8-トリメチル-6-(1-エチル-5-n-ブロバンスルホニルオキシピラゾール-4-イル)カルボニルチオクロマン-1, 1-ジオキシド(化合物No 304)を0.31

g (収率 95%) 得た。

製造実施例 10

30ml ナスフラスコ中に 4, 5, 8-トリメチル-6-(1-エチル-5-ヒドロキシピラゾール-4-イル)カルボニルチオクロマン-1, 1-ジオキシド 0.18g (0.50ミリモル)、ジクロロメタン 5ml、水 5ml、炭酸カリウム 0.07g (0.50ミリモル、1当量)を入れ、室温で攪拌しながら p-トルエンスルホニルクロリド 0.10g (0.55ミリモル、1.1当量) のジクロロメタン 1ml 溶液を室温で滴下した。ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド (BTEAC) 5mg を加えて同温度で 2 時間反応させた後、分液し、水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して粗生成物 0.30g を得、エタノールより再結晶して、4, 5, 8-トリメチル-6-(1-エチル-5-p-トルエンスルホニルオキシピラゾール-4-イル)カルボニルチオクロマン-1, 1-ジオキシド (化合物 No 305) を 0.20g (収率 77%) 得た。

製造実施例 11

30ml ナスフラスコ中に 3, 4, 7-トリメチル-5-(1-エチル-5-ヒドロキシピラゾール-4-イル)カルボニル-2-ヒドロベンゾ [b] チオフェン-1, 1-ジオキシド 0.30g (0.86ミリモル)、ジクロロメタン 5ml、水 5ml、炭酸カリウム 0.12g (0.69ミリモル、0.8当量) を入れ、室温で攪拌しながら n-ブロバンスルホニルクロリド 0.16g (0.95ミリモル、1.1当量) を滴下した。ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド (BTEAC) 5mg を加えて同温度で 2 時間反応させた後、分液し、水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して粗生成物 0.40g を得、エタノールより再結晶して、3, 4, 7-トリメチル-5-(1-エチル-5-n-ブロバンスルホニルオキシピラゾール-4-イル)-2-ヒドロベンゾ [b] チオフェンカルボニル-1, 1-ジオキシド (化合物 No 83) を 0.31g (収率 79%) 得た。

製造実施例 1 2

30 ml ナスフラスコ中に 3, 4, 7-トリメチル-5-(1-エチル-5-ヒドロキシピラゾール-4-イル)カルボニル-2-ヒドロベンゾ[b]チオフェン-1, 1-ジオキシド 0.25 g (0.72 ミリモル) に、ジクロロメタン 5 ml、水 5 ml、炭酸カリウム 0.10 g (0.72 ミリモル、1 当量) を入れ、室温で攪拌しながら p-トルエンスルホニルクロリド 0.15 g (0.72 ミリモル、1.1 当量) のジクロロメタン 1 ml 溶液を室温で滴下した。ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド (BTEAC) 5 mg を加えて同温で 2 時間反応させた後、分液し、水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して粗生成物を 0.34 g 得、エタノールより再結晶して、3, 4, 7-トリメチル-5-(1-エチル-p-トルエンスルホニルオキシピラゾール-4-イル)カルボニル-2-ヒドロベンゾ[b]チオフェン-1, 1-ジオキシド (化合物 No 84) を 0.29 g (収率 80%) 得た。

製造実施例 1 3

30 ml ナスフラスコ中に 3, 4, 7-トリメチル-5-(1-エチル-5-ヒドロキシピラゾール-4-イル)カルボニル-2-ヒドロベンゾ[b]チオフェン-1, 1-ジオキシド 0.30 g (0.86 ミリモル)、ジクロロメタン 5 ml、水 5 ml、炭酸カリウム 0.12 g (0.69 ミリモル、0.8 当量) を入れ、室温で攪拌しながらエタンスルホニルクロリド 0.12 g (0.95 ミリモル、1.1 当量) を滴下した。ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド (BTEAC) 5 mg を加えて同温度で 2 時間反応させた後、分液し、水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して粗生成物 0.35 g を得、エタノールより再結晶して 3, 4, 7-トリメチル-5-(1-エチル-5-エタンスルホニルオキシピラゾール-4-イル)-2-ヒドロベンゾ[b]チオフェンカルボニル-1, 1-ジオキシド (化合物 No 306) を 0.24 g (収率 63%) 得た。

製造実施例 1 4

30 ml ナスフラスコ中に 3, 4, 7-トリメチル-5-(1-エチル-5-ヒドロキシピラゾール-4-イル)カルボニル-2-ヒドロベンゾ[b]チオフェン-1, 1-ジオキシド 0.30 g (0.86 ミリモル)、ジクロロメタン 5 ml、ビリジン 0.09 g (1.1 ミリモル、1.3 当量)を入れ、氷冷下搅拌しながらイソ酪酸クロリド 0.10 g (0.95 ミリモル、1.1 当量)を滴下した。氷冷下で 30 分搅拌した後、室温で 2 時間反応させた。水 5 ml を加えて反応を停止させた後、水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を 5% 塩酸、5% 炭酸カリウム、ついで飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して粗生成物 0.28 g を得、エタノールより再結晶して 3, 4, 7-トリメチル-5-(1-エチル-5-イソプロビルカルボニルオキシピラゾール-4-イル)-2-ヒドロベンゾ[b]チオフェンカルボニル-1, 1-ジオキシド (化合物 No 307) を 0.27 g (収率 75%) 得た。

製造実施例 1 5

30 ml ナスフラスコ中に 3, 4, 7-トリメチル-5-(1-エチル-5-ヒドロキシピラゾール-4-イル)カルボニル-2-ヒドロベンゾ[b]チオフェン-1, 1-ジオキシド 0.24 g (0.69 ミリモル)、ジクロロメタン 5 ml、ビリジン 0.07 g (0.89 ミリモル、1.3 当量)を入れ、氷冷下搅拌しながらシクロヘキサンカルボン酸クロリド 0.11 g (0.76 ミリモル、1.1 当量)を滴下した。氷冷下で 30 分搅拌した後、室温で 2 時間反応させた。水 5 ml を加えて反応を停止させた後、水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を 5% 塩酸、5% 炭酸カリウム、ついで飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して粗生成物 0.35 g を得、エタノールより再結晶して 3, 4, 7-トリメチル-5-(1-エチル-5-カルボニルオキシピラゾール-4-イル)-2-ヒドロベンゾ[b]チオフェンカルボニル-1, 1-ジオキシド (化合物 No 308) を 0.32 g (収率 100%) 得た。

製造実施例16

30mlナスフラスコ中に5-メチル-6-(1-エチル-5-ヒドロキシピラゾール-4-イル)カルボニルチオクロマン-1, 1-ジオキシド0.30g(0.86ミリモル)、ジクロロメタン25ml、水5ml、炭酸カリウム0.14g(0.86ミリモル、1当量)を入れ、室温で攪拌しながらn-プロパンスルホニルクロリド0.14g(0.95ミリモル、1.1当量)を滴下した。ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド(BTEAC)5mgを加えて同温度で2時間反応させた後、分液し、水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して粗生成物0.21gを得、エタノールより再結晶して5-メチル-6-(1-エチル-5-n-プロパンスルホニルオキシピラゾール-4-イル)カルボニルチオクロマン-1, 1-ジオキシド(化合物No309)を0.18g(収率48%)得た。

製造実施例17

30mlナスフラスコ中の5-メチル-6-(1-エチル-5-ヒドロキシピラゾール-4-イル)カルボニルチオクロマン-1, 1-ジオキシド0.26g(0.75ミリモル)に、ジクロロメタン5ml、水5ml、炭酸カリウム0.10g(0.72ミリモル、1当量)を入れ、室温で攪拌しながらp-トルエンスルホニルクロリド0.16g(0.82ミリモル、1.1当量)のジクロロメタン1ml溶液を室温で滴下した。ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド(BTEAC)5mgを加えて同温度で2時間反応させた後、分液し、水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して粗生成物を0.24g得、エタノールより再結晶して5-メチル-6-(1-エチル-p-トルエンスルホニルオキシピラゾール-4-イル)カルボニルチオクロマン-1, 1-ジオキシド(化合物No310)を0.14g(収率92%)得た。

製造実施例18

製造実施例15における3, 4, 7-トリメチル-5-(1-エチル-5-ヒ

ドロキシピラゾール-4-イル)カルボニル-2-ヒドロベンゾ[b]チオフェン-1, 1-ジオキシドの代わりに、製造実施例6で得られた5-メチル-6-(1-エチル-5-ヒドロキシピラゾール-4-イル)カルボニルチオクロマン-1, 1-ジオキシドを用いた以外は製造実施例15と本質的に同じ操作を行つて、5-メチル-6-(1-エチル-5-シクロヘキシルカルボニルオキシピラゾール-4-イル)カルボニルチオクロマン-1, 1-ジオキシド(化合物No.311)を得た。

製造実施例1～18で用いた出発物質または反応試薬と得られた化合物の構造式、収率を表2に、物性を表3に示す。

(以下余白)

表2 (その1)

実施例 No	出発物質または 反応試薬	化合物 No	構造式	収率 (%)
1		94		57
2		302		51
3		301		100
4		82		42
5 工程 1		289		57
5 工程 2		290		88

表2 (その2)

実施例 No	出発物質または 反応試薬	化合物 No	構造式	収率 (%)
6		303		62
7		95		87
8		96		91
9		304		95
10		305		77

表2 (その3)

実施例 No	出発物質または 反応試薬	化合物 No	構造式	収率 (%)
1 1	<chem>CCCS(=O)(=O)C</chem>	83		79
1 2	<chem>CC(C)c1ccc(cc1)S(=O)(=O)C</chem>	84		80
1 3	<chem>CCCS(=O)(=O)C</chem>	306		63
1 4	<chem>CC(C)(C)OC(=O)C</chem>	307		75
1 5	<chem>C1CCCCC1S(=O)(=O)C</chem>	308		100

表2 (その4)

実施例 No	出発物質または 反応試薬	化合物 No	構造式	収率 (%)
16	<chem>CCCS(=O)(=O)C</chem>	309		48
17	<chem>Cc1ccc(S(=O)(=O)Cl)cc1</chem>	310		92
18	<chem>CC1CCCC1C(=O)Cl</chem>	311		54

表3 (その1)

製造 実施例 No	化合物 No	N M R (ppm) 内部標準テトラメチルシラン 溶媒 重クロロホルム	I R (cm ⁻¹)
1	94	1.46(3H, t) 1.67(6H, s) 2.45(3H, s) 2.64(3H, s) 3.37(2H, s) 4.08(2H, q) 4.40(H, s) 7.24(H, s) 7.32(H, s)	3000 1660 1305 1100
2	302	1.37(3H, d) 1.46(3H, t) 2.1~3.9(5H, m) 2.35(3H, s) 2.76(3H, s) 4.08(2H, q) 6.0(H, s) 7.19(H, s) 7.32(H, s)	2980, 2950 1625 1300, 1280 1125
3	301	1.06(3H, t) 1.46(3H, t) 1.6~1.9(2H, m) 2.32(3H, s) 2.35~2.65(2H, m) 2.76(3H, s) 2.9~3.8(3H, m) 4.07(2H, q) 4.94(H, s) 7.19(H, s) 7.32(H, s)	無し
4	82	1.47(6H, t) 1.49(3H, d) 2.36(3H, s) 2.65(3H, s) 3.1~3.9(3H, m) 4.09(2H, q) 6.39(H, s) 7.29(H, s) 7.35(H, s)	2980 1640 1295, 1175 1120

表3 (その2)

製造 実施例 No	化合物 No	NMR (ppm) 内部標準テトラメチルシラン 溶媒 重クロロホルム	IR (cm ⁻¹)
5 工程1	289	1.45(3H, t) 2.32(3H, s) 2.37(3H, s) 3.38(2H, d) 4.07(2H, q) 5.9~6.3(1H, m) 6.79(1H, d) 7.13(1H, s) 7.45(1H, s)	無し
5 工程2	290	1.43(3H, t) 2.0~2.6(8H, m) 2.7~3.1(2H, m) 4.07(2H, q) 7.11(H, s) 7.45(H, s)	無し
6	303	1.43(3H, t) 2.20(3H, s) 2.35~2.7(3H, m) 2.8~3.0(2H, m) 3.25~3.45(2H, m) 4.0(2H, q) 7.36(H, d) 7.55(H, s) 7.89(H, d)	無し
7	95	1.19(3H, t) 1.52(3H, t) 1.65(3H, s) 1.9~2.3(2H, m) 2.39(3H, s) 2.63(3H, s) 3.37(2H, s) 3.6~3.8(2H, m) 4.29(2H, q) 7.16(H, s) 7.44(H, s)	2965 1660 1300 1120
8	96	1.59(3H, t) 1.65(6H, s) 2.38(3H, s) 2.48(3H, s) 2.57(3H, s) 3.36(2H, s) 4.16(2H, q) 7.20(H, s) 7.65(4H, dd)	3000 1670 1305 1140

表3 (その3)

製造 実施例 No	化合物 No	N M R (ppm) 内部標準テトラメチルシラン 溶媒 重クロロホルム	I R (cm ⁻¹)
9	304	1.18(3H, t) 1.36(3H, d) 1.52(3H, t) 1.9~3.9(7H, m) 2.29(3H, s) 2.75(3H, s) 3.6~3.9(2H, m) 4.22(2H, q) 7.11(H, s) 7.44(H, s)	2930, 2970 1650 1375, 1295 1165, 1120
10	305	1.34(3H, d) 1.50(3H, t) 2.1~3.9(5H, m) 2.26(3H, s) 2.47(3H, s) 2.72(3H, s) 4.18(2H, q) 6.96(H, s) 7.37(H, s) 7.67(4H, dd)	2960 1670 1385, 1310 1130
11	83	1.18(3H, t) 1.44~1.6(6H, m) 1.9~2.24(2H, m) 2.29(3H, s) 2.63(3H, s) 3.2~3.8(5H, m) 4.22(2H, q) 7.20(H, s) 7.45(H, s)	3000 1670 1400, 1310 1185, 1135
12	84	1.41~1.63(6H, m) 2.28(3H, s) 2.47(3H, s) 2.57(3H, s) 3.2~3.8(3H, m) 4.15(2H, q) 7.06(H, s) 7.37(H, s) 7.67(4H, dd)	2990 1660 1370, 1300 1275, 1200 1120

表3 (その4)

製造 実施例 No	化合物 No	N M R (ppm) 内部標準テトラメチルシラン 溶媒 重クロロホルム	I R (cm ⁻¹)
13	306	1.44～1.73(6H, m) 2.29(3H, s) 2.63(3H, s) 3.2～3.89(5H, m) 4.23(2H, q) 7.20(H, s) 7.45(H, s)	3000 1675 1390, 1310 1185, 1140
14	307	1.28～1.52(12H, m) 2.27(3H, s) 2.61(3H, s) 2.65～2.96(H, m) 3.18～3.78(3H, m) 4.02(2H, q) 7.17(H, s) 7.54(H, s)	2990 1790 1660, 1300
15	308	1.43(3H, t) 1.47(3H, d) 2.26(3H, s) 2.61(3H, s) 1.2～2.5(11H, m) 3.2～3.8(3H, m) 4.00(2H, q) 7.16(H, s) 7.58(H, s)	2950 1780, 1660 1300
16	309	1.18(3H, t) 1.52(3H, t) 2.25(3H, s) 2.0～2.65(4H, m) 2.8～3.05(2H, m) 3.3～3.8(4H, m) 4.22(2H, q) 7.40(H, d) 7.44(H, s) 7.90(H, d)	無し

表3 (その5)

製造 実施例 No	化合物 No	N M R (ppm) 内部標準テトラメチルシラン 溶媒 重クロロホルム	I R (cm ⁻¹)
17	310	1.50(3H, t) 2.20(3H, s) 2.45(3H, s) 2.3~2.7(2H, m) 2.85~3.0(2H, m) 3.3~3.5(2H, m) 4.15(2H, q) 7.2~7.55(4H, m) 7.85(2H, d)	無し
18	311	1.43(3H, t) 2.21(3H, s) 1.16~2.1(10H, m) 2.33~2.69(3H, m) 2.84~2.98(2H, m) 3.28~3.42(2H, m) 4.00(2H, q) 7.36(H, d) 7.55(H, s) 7.89(H, d)	無し

次に、本発明の第二の目的を達成する除草剤の実施例を示す。

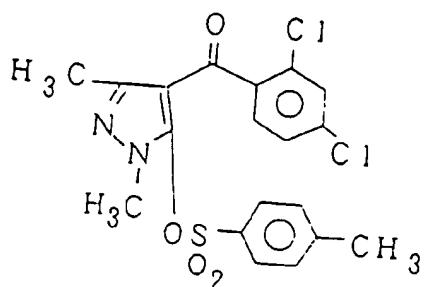
除草剤実施例及び除草剤比較例

(1) 除草剤の調製

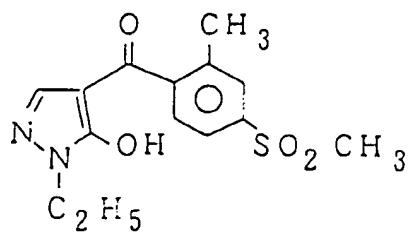
担体としてタルク（商品名：ジークライト、ジークライト工業（株）社製）97重量部、界面活性剤としてアルキルアリールスルホン酸塩（商品名：ネオベレックス、花王アトラス（株）社製）1.5重量部およびノニオン型とアニオン型の界面活性剤（商品名：ソルボール800A、東邦化学工業（株）社製）1.5重量部を均一に粉碎混合して水和剤用担体を得た。

この水和剤用担体90重量部と前記製造実施例で得られた本発明化合物各10重量部を均一に粉碎混合してそれぞれ除草剤を得た。除草剤比較例1および3については下記化合物（x）、除草剤比較例2、4および6については下記化合物（y）の各10重量部を用いて同様に調製した。

化合物（x）：市販除草剤ピラゾレート



化合物（y）：特開昭63-122672号公報記載の化合物



(2) 生物試験 (茎葉処理試験、除草剤実施例1~5及び比較例1、2)

畑地土壤を充填した1/5000アールワグネルポットにメヒシバ、ノビエ、エノコログサ、オナモミ、イチビ、アオビュの雑草種子およびトウモロコシ、小麦、大麦の種子を播種し、覆土後、温室内で育成し、これら植物の1~2葉期に上記(1)で得た所定量の除草剤を水に懸濁し200リットル/10アール相当の液量で茎葉部へ均一にスプレー散布した。その後温室内で育成し、スプレー散布処理後20日目に除草効果を判定した。結果を表4に示す。

なお、除草効果および作物薬害は下記の基準に従って表示した。

ここで、残草重無処理比=(処理区の残草重/無処理区の残草重)×100を求めた。以下の生物試験において同様である。

(基準)

除草効果	残草重無処理比 (%)
0	81~100
1	61~80
2	41~60
3	21~40
4	1~20
5	0

作物薬害	残草重無処理比 (%)
-	100
±	95~99
+	90~94
++	80~89
+++	0~79

表 4

除草剤 実施例 No.	化合物 No.	薬量 (g ¹¹ / ヘクタール)	除草効果						作物薬害		
			メヒシバ	ノビエ	エノコログサ	オナモミ	イチビ	アオビュ	トウモロコシ	小麦	大麦
1	94	300	5	5	5	5	5	5	-	-	-
2	95	300	5	5	5	5	5	5	-	-	-
3	96	300	5	5	5	5	5	5	-	-	-
4	289	300	0	0	0	5	4	0	-	-	-
5	290	300	5	2	5	5	5	5	-	-	-
比較例1	x	1000	0	0	0	0	0	0	-	-	-
比較例2	y	300	0	0	0	3	3	2	-	-	-

a. i. = 有効成分 (active ingredient) の略

(3) 生物試験 (畑地土壤処理試験、除草剤実施例 6 ~ 10 および除草剤比較例 3、4)

畑地土壤を充填した 1 / 5 0 0 0 アールワグネルポットにメヒシバ、ノビエ、エノコログサ、オナモミ、イチビ、アオビュの雑草種子およびトウモロコシ、小麦、大麦の種子を播種し、覆土後、上記 (1) で得た所定量の除草剤を水に懸濁して土壤表面に均一に散布した。その後、温室内で育成し、散布処理後 20 日目に除草効果を判定した。結果を表 5 に示す。

なお、除草効果および作物薬害は (2) 茎葉処理試験において記述した基準に従って表示した。

表 5

除草剤 実施例 No.	化合物 No.	薬量 (g ^{a.i.} / ヘクタール)	除草効果							作物薬害		
			メ ヒ シ バ	ノ ビ エ	エ ノ コ ロ グ サ	オ ナ モ ミ	イ チ ビ	ア オ ビ ユ	ト ウ モ ロ コ シ	小 麦	大 麦	
6	94	300	5	5	5	5	5	5	5	—	—	—
7	95	300	5	5	5	5	5	5	5	—	—	—
8	96	300	5	5	5	5	5	5	5	—	—	—
9	289	300	0	0	0	0	0	0	5	—	—	—
10	290	300	1	5	4	0	5	5	—	—	—	—
比較例3	x	1000	0	0	0	0	0	0	1	—	—	—
比較例4	y	300	3	3	2	0	0	0	—	—	—	—

a. i. = 有効成分 (active ingredient) の略

(4) 生物試験 (畑地土壌処理試験、除草剤実施例 11~21 および比較例 5)

畑地土壌を充填した 1/5000 アールワグネルポットにメヒシバ、ノビエ、エノコログサ、オナモミ、イチビ、アオビユの雑草種子およびトウモロコシを播種し、覆土後、上記 (1) で得た所定量の除草剤を水に懸濁して、土壌表面に均一に散布した。その後、温室内で育成し、散布処理後 20 日目に除草効果およびトウモロコシの薬害を判定した。結果を表 6 に示す。

なお、除草効果および作物薬害は (2) 茎葉処理試験において記述した基準に従って表示した。

表 6

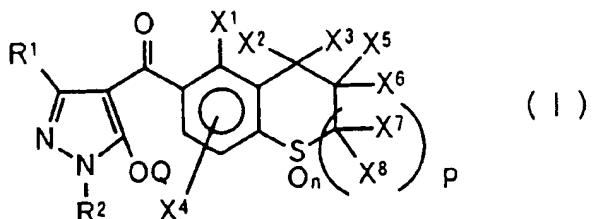
除草剤 実施例 No.	化合物 No.	薬量 (g a.i./ ヘクタール)	除草効果						トウモロコシ 葉害
			メヒ シハ	ハビイ クサ	イノコ クサ	オナモミ	イハ	アオ ヒコ	
1 1	3 0 2	1 0 0	5	5	5	5	5	5	0
1 2	8 2	1 0 0	5	5	5	2	1	1	0
1 3	3 0 3	1 0 0	5	5	1	1	5	5	0
1 4	3 0 4	1 0 0	5	5	5	5	5	5	0
1 5	3 0 5	1 0 0	5	5	5	5	5	5	0
1 6	8 3	1 0 0	5	5	4	2	5	1	0
1 7	8 4	1 0 0	5	5	4	1	5	1	0
1 8	3 0 7	1 0 0	5	5	4	5	5	5	0
1 9	3 0 8	1 0 0	5	5	4	5	5	5	0
2 0	3 1 0	1 0 0	5	5	4	0	5	5	0
2 1	3 1 1	1 0 0	5	3	3	1	5	5	0
比較例 5	y	1 0 0	0	0	0	0	1	0	0

a.i.=有効成分 (active ingredient) の略

以上詳細に述べたように、本発明によれば、トウモロコシ、小麦、大麦等の有用作物には葉害を及ぼさず、イネ科雑草および広葉雑草の両者を茎葉処理、土壤処理のいずれの処理においても低薬量で選択的に防除可能な新規ピラゾール誘導体、上記の新規ピラゾール誘導体を有効成分とする除草剤が提供された。

請求の範囲

1. 式 (I)



{式中、

R¹は水素原子またはC₁～C₄アルキル基であり；

R²はC₁～C₄アルキル基であり；

X¹は水素原子、ハロゲン原子およびC₁～C₄アルキル基からなる群から選ばれる1種であり；

X²、X³、X⁵、X⁶、X⁷およびX⁸は、それぞれ独立して水素原子またはC₁～C₄アルキル基であるか、またはX²とX⁵またはX⁵とX⁷が互いに結合して不飽和結合を形成することができ；

X⁴は水素原子、ハロゲン原子およびC₁～C₄アルキル基からなる群から選ばれる1種であり；

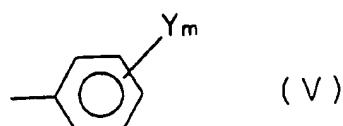
Qは水素原子または式-A-Bで表される基

[式中、

Aは-SO₂-基、-CO-基および-CH₂CO-基からなる群から選ばれる1

種であり、

BはC₁～C₈アルキル基、C₃～C₈シクロアルキル基および式(V)



(式中、Yはハロゲン原子、ニトロ基、C₁～C₄アルキル基、C₁～C₄アルコキ

シ基およびC₁～C₄ハロアルキル基からなる群から選ばれる1種であり、mは0、1または2の整数を表す。)からなる群から選ばれる1種であり]であり；nは0、1または2であり；pは0または1を表す。

但し、X²およびX³が同時にC₁～C₄アルキル基であって、かつpが1であるときに、X⁵、X⁶、X⁷およびX⁸が同時に水素原子である場合を除く。}で表されるピラゾール誘導体またはその塩。

2. pが0である、請求項1に記載のピラゾール誘導体またはその塩。

3. pが0であり、X⁵およびX⁶が同時に水素原子である、請求項2に記載のピラゾール誘導体またはその塩。

4. X²および/またはX³がメチル基である、請求項3に記載のピラゾール誘導体またはその塩。

5. X¹およびX⁴がそれぞれ独立してC₁～C₄アルキル基である、請求項4に記載のピラゾール誘導体またはその塩。

6. X¹がメチル基であり、pが0であり、X⁴が7位に結合したメチル基である、請求項5に記載のピラゾール誘導体またはその塩。

7. R¹が水素原子である、請求項6に記載のピラゾール誘導体またはその塩。

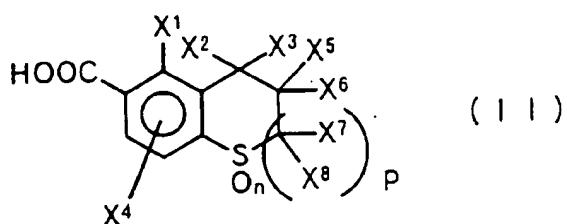
8. Qが-A-B基であり、Aが-SO₂-基である、請求項7に記載のピラゾール誘導体またはその塩。

9. pが1である、請求項1に記載のピラゾール誘導体またはその塩。

10. X^2 と X^5 が互いに結合して二重結合を形成している請求項9に記載のピラゾール誘導体またはその塩。

11. 請求項1～10のいずれか1項に記載のピラゾール誘導体および/またはその塩を有効成分として含有する除草剤。

12. 式 (II)



{式中、

X^1 はハロゲン原子または C_1 ～ C_4 アルキル基であり；

X^2 、 X^3 、 X^5 、 X^6 、 X^7 および X^8 は、それぞれ独立して水素原子または C_1 ～ C_4 アルキル基であるか、または X^2 と X^5 または X^5 と X^7 が互いに結合して不飽和結合を形成することができ；

X^4 は水素原子、ハロゲン原子および C_1 ～ C_4 アルキル基からなる群から選ばれる1種であり；

n は0、1または2であり；

p は0または1を表す。

但し、 X^2 および X^3 が同時に C_1 ～ C_4 アルキル基であって、かつ p が1であるときに、 X^5 、 X^6 、 X^7 および X^8 が同時に水素原子である場合を除く。}で表される芳香族カルボン酸誘導体またはその塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP96/00298

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ C07D409/06, A01N43/56

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ C07D409/06, A01N43/56

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 9504054, A1 (Idemitsu Kosan Co., Ltd.), February 9, 1995 (09. 02. 95), Claim & AU, 9472388, A	1 - 12

<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.	<input type="checkbox"/> See patent family annex.
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>	

Date of the actual completion of the international search April 23, 1996 (23. 04. 96)	Date of mailing of the international search report May 14, 1996 (14. 05. 96)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. 6 C07D409/06, A01N43/56

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. 6 C07D409/06, A01N43/56

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 9504054, A1 (出光興産株式会社), 9. 2月. 1995 (09. 02. 95), 特許請求の範囲、& AU, 9472388, A	1-12

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

23. 04. 96

国際調査報告の発送日

14.05.96

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

4C 7602

印

池田正人

電話番号 03-3581-1101 内線 3454